



FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

MUERTES POR HEMORRAGIA EN PACIENTES

ANTICOAGULADOS POR ENFERMEDAD

TROMBOEMBÓLICA VENOSA

ESCALA DE RIESGO

M^a del Rosario Solano Vera

Director: Dr. José Antonio Nieto Rodríguez

Tutor: Dr. Juan Antonio Vargas Núñez

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	7
1.- Consideraciones sobre la enfermedad tromboembólica venosa (ETE)	8
2.- El tratamiento de la ETE	9
2.1 Tratamiento en la fase inicial	9
2.2 Tratamiento a largo plazo y prolongado	13
- Fármacos antivitaminas K y heparina de bajo peso molecular	13
- Duración de la anticoagulación	15
- Filtros de vena cava inferior	16
- Anticoagulantes orales de acción directa	17
3.- Hemorragias durante el tratamiento de la ETE	24
3.1 Clasificación de las hemorragias	24
3.2 Hemorragias en pacientes anticoagulados	26
- Cronología y localización de las hemorragias graves	30
- Pronóstico de las hemorragias graves	31
3.3 Predicción del riesgo hemorrágico	33
- Predicción del riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados por cualquier causa	33
- Predicción del riesgo hemorrágico en pacientes con ETE	42
- Predicción de muerte por hemorragia	49
OBJETIVOS	50
MATERIAL Y MÉTODOS	52
1.- El registro RIETE	53
1.1 Recogida de datos en el registro RIETE	55

2.- Pacientes y diseño	56
2.1 Sujetos y fases del estudio	56
2.2 Tratamiento y seguimiento clínico	58
3.- Variables evolutivas del estudio	59
3.1. La muerte por hemorragia	59
3.2. La hemorragia grave	59
3.3. Recidivas, fallecimientos y otras variables estudiadas	60
4.- Análisis de los datos	64
4.1. La base de datos	64
4.2. Análisis de las variables	65
- Descripción de la muestra	65
- Análisis univariante	66
- Análisis multivariante	66
- Validez interna	68
RESULTADOS	69
1.- Población total del estudio	70
1.1 Características de los pacientes	70
1.2. Formas de presentación y factores de riesgo	70
1.3. Tratamientos administrados	71
1.4. Recidivas de la ETE	72
1.5. Hemorragias durante el seguimiento	74
- Hemorragias graves	76
- Hemorragias mortales	77

- Localizaciones de las hemorragias graves y mortales	78
- Cronología de las hemorragias graves y mortales	79
1.6. Características de los pacientes fallecidos por hemorragia	82
2.- Construcción de la escala de predicción	85
2.1. La cohorte de derivación. Características	85
2.2 Hemorragias durante el seguimiento	85
- Cronología y localización de las hemorragias	86
2.3 Factores de riesgo de muerte por hemorragia.	89
- Análisis univariante	89
- Análisis multivariante	91
2.4 Desarrollo de la escala de predicción	93
- Puntuaciones de la escala	93
- Precisión de la escala	96
- Categorías de riesgo. Puntos de mayor poder discriminativo	99
3.- Validación de la escala de predicción	101
3.1. La cohorte de validación. Características	101
3.2. Hemorragias durante el seguimiento	101
- Cronología y localizaciones de las hemorragias	102
- Características de los pacientes fallecidos por hemorragia	106
3.3 Aplicación de la escala de predicción de muerte por hemorragia	108
- Precisión de la escala	110
- Categorías de riesgo. Puntos de mayor poder discriminativo	111

DISCUSIÓN	114
1.- Interés general del trabajo	115
2.- El problema de la definición de muerte por hemorragia	116
3.- Aportación del registro RIETE para el estudio de la hemorragia mortal	117
4.- Consideraciones sobre los datos de incidencia de hemorragia grave y muerte por hemorragia	118
5.- Diferencias en cuanto a las localizaciones de los sangrados	120
- Intracraneal	120
- Gastrointestinal	121
- Genitourinaria	122
- Hematomas	122
6.- Efecto del tratamiento anticoagulante	123
7.-Significado de las variables predictoras	124
- Edad	125
- Inmovilización reciente	126
- Sangrado reciente	127
- Cáncer (cáncer metastásico)	127
- Anemia	128
- Insuficiencia renal	128
- Alteración del Tiempo de protrombina	129
- Trombopenia	129
- Trombosis venosa profunda distal	130
8. Utilidad de las categorías de riesgo	131

9. Significado de los datos de fiabilidad y precisión de la escala	132
- Comparaciones con otras escalas clínicas	133
- Diferencias de precisión según localizaciones del sangrado	134
10.- Limitaciones del trabajo	135
11.- Proyección de futuro	137
CONCLUSIONES	139
BIBLIOGRAFÍA	142
ANEXOS	164

INTRODUCCIÓN

1.- CONSIDERACIONES SOBRE LA ENFERMEDAD

TROMBOEMBÓLICA VENOSA

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) comprende dos entidades clínicas diferentes: la trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (TEP). Ambas pueden presentarse, a su vez, con diferentes grados de severidad.

La ETE es una enfermedad prevalente. Su incidencia anual en nuestro ámbito varía entre el 0,1% y el 0,27% afectando a un 5% de la población a lo largo de su vida¹. Por otro lado, la ETE es una causa importante de morbi-mortalidad. Aproximadamente el 20% de los pacientes con TEP fallecen antes del diagnóstico o en el primer día tras el mismo² y hasta un 11% de los afectados por la ETE fallecen en los primeros tres meses tras el diagnóstico aún a pesar de un adecuado tratamiento, en parte relacionado con comorbilidades^{1,2}. La mortalidad causada por esta enfermedad supera el medio millón de fallecimientos al año en Europa y se cifra aproximadamente en 300.000 en Estados Unidos². Junto a los desenlaces fatales de la ETE, se han de tener cuenta otras consecuencias y morbilidades derivadas de la misma: por un lado la TVP puede dar lugar a un síndrome posttrombótico en más de un 40% de los casos y producir dolor y dificultar la movilización; por otro lado se ha estimado que al menos el 3,8% de los pacientes con TEP desarrollan hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HTP)³, aunque esta cifra podría superarse al mejorar el conocimiento y aumentar la sospecha clínica.

La mortalidad de la ETE aún era mayor (30% de los casos)^{4,5,6} antes de la introducción de la anticoagulación en el tratamiento. En pacientes con TEP

post-cirugía la mortalidad alcanzaba el 87%⁷. Desde hace décadas distintos grupos comenzaron a observar importantes mejoras en la evolución de la enfermedad cuando se trataba con anticoagulantes^{4,6,8,9}. En 1960 Barrit y Jordan publicaron en Lancet¹⁰ el trabajo que cambiaría la práctica clínica en lo referente al tratamiento de esta enfermedad. Se trataba del primer ensayo clínico en el que se incluyeron 73 pacientes con TEP. Los primeros 35 se aleatorizaron en dos grupos: uno que recibió tratamiento anticoagulante y el otro sólo tratamiento convencional. En los 14 días de seguimiento ningún paciente anticoagulado falleció y de los 19 pacientes no anticoagulados fallecieron 5, por lo que el resto de pacientes incluidos recibieron tratamiento anticoagulante. Al finalizar el estudio, de los 19 pacientes no anticoagulados 5 fallecieron por TEP y hubo 5 recurrencias tromboembólicas no mortales. De los 54 pacientes anticoagulados 2 fallecieron por otras causas y hubo 1 recurrencia tromboembólica. Estos resultados cambiarían el manejo de la ETE.

2.- EL TRATAMIENTO DE LA ETE

2.1. Tratamiento en la fase inicial

Desde la publicación del estudio anteriormente citado¹⁰ hasta la actualidad, el empleo de anticoagulantes en la ETE se ha generalizado y hoy se considera el tratamiento básico de esta enfermedad. El objetivo principal del tratamiento anticoagulante es detener el crecimiento del trombo, estabilizarlo y permitir que el sistema fibrinolítico lo vaya reabsorbiendo¹¹. De esta manera se previene además la extensión de la TVP, la aparición de TEP y la recurrencia de ambos a lo largo del tiempo, reduciendo el desarrollo de complicaciones como la HTP o el síndrome posttrombótico.

Durante muchos años el tratamiento de elección tras el diagnóstico de la ETE fue la heparina no fraccionada (HNF) pero a partir de los años 80 se fue introduciendo la heparina de bajo peso molecular (HBPM). Después de unos años de convivencia en primera línea de tratamiento se ha demostrado que las dosis fijas de HBPM administradas por vía subcutánea en los primeros 5–10 días tienen una eficacia antitrombótica similar o superior a la de la infusión continua de HNF^{12,13,14,15,16,17} con menos complicaciones hemorrágicas. Un meta-análisis¹² publicado hace 20 años comparó la eficacia y seguridad de la HBPM respecto a la HNF en pacientes con TVP incluidos en 10 estudios. El tratamiento con HBPM se asoció con menor número de recurrencias tromboticas (3,1% vs. 6,6%; $p=0,008$), menos hemorragias graves (0,9% vs. 3,2%; $p=0,003$) y menor mortalidad (3,9% vs. 7,1%; $p<0,02$), especialmente en el subgrupo de pacientes con cáncer (12,1% vs 27%; $p=0,008$). Resultados similares se hallaron en estudios posteriores¹⁸. En un meta-análisis de 33 estudios que incluyeron 9.587 pacientes, publicado en 2010¹⁹, se observaron menos recurrencias (3,6% vs. 5,3%; OR 0,70; IC 95% 0,57-0,85), menos hemorragias graves (1,1% vs. 1,9%; OR 0,58; IC 95% 0,40-0,83) y menor mortalidad (4,3% vs. 5,8%; OR 0,77; IC 95% 0,63-0,93) en los tratados con HBPM que en los que recibieron HNF.

La eficacia y la facilidad de administración de la HBPM, han hecho de ella el tratamiento de elección en la fase aguda de la ETE durante años y ha permitido el tratamiento ambulatorio de la TVP^{20,21} y de algunos casos seleccionados del TEP^{22,23,24,25}. La HBPM necesita ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, ya que es predominantemente excretada por el riñón. Hoy por hoy, el uso de la HNF ha quedado restringido a los pacientes con

insuficiencia renal²⁶ o a los que pueden precisar interrupción urgente de la anticoagulación (alto riesgo de sangrado, trombolisis, intervención quirúrgica) dada su corta vida media y su reversibilidad con sulfato de protamina²⁷, si bien esta ventaja no ha sido comprobada en ensayos clínicos bien diseñados.

La HBPM puede ser administrada una o dos veces al día. Un meta-análisis²⁸ que recoge los resultados de 6 estudios demostró que ambas posologías tenían similares resultados en cuanto a mortalidad, recurrencia de ETE y hemorragias graves. Sólo uno de los estudios, que comparaba enoxaparina 1,5 mg/kg una vez al día vs. 1,0 mg/kg cada 12 horas¹⁷, sugirió que los resultados podrían ser inferiores con el régimen diario que con la administración dos veces al día.

Fondaparinux es un pentasacárido sintético que se encuentra en el extremo de las moléculas activas de heparina. Este fármaco conserva la actividad anti-Xa y no produce trombocitopenia grave. Un estudio publicado en 2003 demostró una tasa de recurrencias y hemorragias similar a la HNF endovenosa en el tratamiento inicial del TEP²⁹. Su utilidad en el tratamiento de la ETE se considera equiparable a la HBPM por haber presentado en algunos estudios tasas de mortalidad, recurrencias y hemorragias graves similares³⁰.

Otro tratamiento utilizado en la fase aguda de la ETE es la trombólisis, farmacológica o mecánica. La trombólisis farmacológica está indicada en el TEP masivo con hipotensión (TA sistólica <90 mmHg) cuando no hay contraindicaciones por riesgo elevado de sangrado³¹. El trombo se disuelve más rápidamente con la trombólisis que con el tratamiento anticoagulante, lo que produce una rápida mejora hemodinámica^{32,33} y una reducción significativa de la mortalidad^{34,35}. A largo plazo se observan mejorías en las presiones en el

sistema vascular pulmonar y menos disfunción del ventrículo derecho en los pacientes tratados con trombolíticos³⁶. En pacientes de muy alto riesgo, el precio a pagar en hemorragias, claramente compensa los beneficios derivados de la reducción de la mortalidad. Sin embargo, en pacientes sin inestabilidad hemodinámica los beneficios para los pacientes no están claros, incluso en los de mayor riesgo. La administración de trombolíticos sistémicos para el tratamiento del TEP en pacientes con estabilidad hemodinámica^{37,38} no ha mostrado una clara mejoría en la mortalidad, pero sí un aumento significativo en las hemorragias. En el estudio PEITHO publicado en 2014³⁸ se comparó de forma aleatoria HNF más placebo frente a HNF más tenecteplasa en 1.005 pacientes con diagnóstico de TEP, hemodinámicamente estables, con disfunción de ventrículo derecho (VD) medida mediante ecografía o tomografía axial computarizada (TAC) y daño miocárdico, definido como elevación de Troponina I o T en sangre. En el estudio se observó una disminución de la variable combinada muerte o descompensación hemodinámica en el grupo de los pacientes tratados con tenecteplasa (OR 0,44; IC 95% 0,23-0,87; p=0,02), pero también se apreció un aumento de las hemorragias extracraneales (6,3% vs. 1,2%; p<0,0001) e intracraneales (2,4% vs. 0,2%; p=0,003). No se apreciaron diferencias en la mortalidad a los 7 días ni a los 30 días entre los grupos (2,4% vs. 3,2%; p=0,042)³⁸. Por lo expuesto anteriormente, los trombolíticos no se deben administrar de rutina en estos pacientes.

Los trombolíticos deben administrarse preferentemente en una infusión de dos horas, que es más segura y eficaz que las pautas de 12–24 horas^{39,40,41}. También es aconsejable su administración por vía periférica⁴² al aumentar el

riesgo de sangrado por el punto de inserción en el caso hacerlo a través de catéteres venosos centrales.

La embolectomía pulmonar es una modalidad de tratamiento reservada para el TEP masivo. Está indicada en casos de trombos en cavidades derechas, alto riesgo de embolia arterial paradójica o en aquellos pacientes con TEP masivo en los que la fibrinólisis no haya sido efectiva o esté contraindicada^{42,43,44,45}. Los resultados mejoran si los pacientes son intervenidos antes de desarrollar un shock cardiogénico⁴³.

2.2 Tratamiento a largo plazo y prolongado

- Fármacos antivitamina K y HBPM

Durante décadas, los fármacos antivitamina K han sido los más utilizados en el tratamiento a largo plazo de la ETE después de la fase inicial (5-10 días). La warfarina es muy utilizada en el mundo anglosajón y en nuestro medio, predomina el uso de acenocumarol.

Estos fármacos no se recomiendan como tratamiento inicial único de la ETE debido a su potencial efecto trombogénico durante los primeros días, hasta que desaparecen del plasma los factores de la coagulación de vida media larga. La importancia de este fenómeno se ha comprobado en un ensayo clínico doble ciego en el que los pacientes con diagnóstico de TVP fueron aleatorizados a recibir HNF más acenocumarol o acenocumarol únicamente⁴⁶. El estudio finalizó precozmente al observarse mayor número de recurrencias sintomáticas (20% vs. 6,7%; $p=0,058$) y asintomáticas (39,6% vs. 8,2%; $p<0,001$) en el grupo tratado sólo con acenocumarol. Los fármacos antivitamina K se pueden iniciar conjuntamente con la HBPM o con la HNF

desde el primer día^{47,48,49} pero deben mantenerse ambos durante al menos cinco días (periodo de solapamiento) y continuarse hasta que el INR (International Normalized Ratio) se encuentre en niveles terapéuticos durante al menos 2 días consecutivos^{42,47,48,49}.

Los inconvenientes de los fármacos antivitamina K radican fundamentalmente en la necesidad de controles periódicos del INR, debido a que las dosis pueden variar mucho a lo largo del tiempo y a las interacciones con otros fármacos y alimentos⁴⁸. Aun así, los clínicos los han utilizado desde hace medio siglo para el tratamiento de la ETE, especialmente para pacientes sin cáncer.

Cuando se comparó la eficacia y la seguridad del tratamiento a largo plazo de los fármacos antivitamina K frente a la HBPM^{42,50,51}, no se encontraron diferencias significativas a favor de uno u otro aunque parece existir una tendencia hacia un menor número de recurrencias tromboembólicas con HBPM, pero sin diferencias en cuanto a hemorragias graves y mortalidad con la anticoagulación oral. Estos resultados proceden de estudios pequeños, en los que se han utilizado diferentes dosis y tipos de HBPM, por lo que los resultados podrían verse interferidos por la intensidad de la anticoagulación y por las características de los grupos estudiados, especialmente por el subgrupo de pacientes con cáncer^{52,53,54,55}.

Los pacientes con ETE y cáncer tienen características especiales que afectan a la elección del tratamiento anticoagulante^{56,57}: presentan mayor incidencia de recurrencias de ETE, mortalidad general^{58,59,60} y de hemorragias mayores^{59,60,61}. Por otro lado, los mecanismos de trombosis son algo diferentes

y la respuesta a los antivitamina K es más pobre⁶¹. Junto a esto, tienen interacciones más frecuentes con otros fármacos empleados en el tratamiento oncológico⁶² y no es raro que tengan que interrumpir la anticoagulación debido a la realización de procedimientos invasivos. La HBPM es el tratamiento de elección en pacientes con cáncer porque se asocia con menor número de recurrencias^{63,64}. En un meta-análisis publicado en 2012 que incluía 5 ensayos clínicos, se observó que el tratamiento con HBPM reducía el riesgo de recurrencias tromboembólicas (RR=0,40; IC 95% 0,19-0,82; p<0,01) en los pacientes con cáncer al año de seguimiento⁶⁵. Por todo ello, actualmente se recomienda con carácter general el uso de los antivitamina K para el tratamiento de la ETE, más allá de la fase inicial, en pacientes sin cáncer y de la HBPM en pacientes con cáncer^{42,66,63-65}.

En mujeres embarazadas^{67,68}, en pacientes con intolerancia oral o dificultades de monitorización del INR⁴² la HBPM también es el tratamiento de elección, más allá de la fase aguda.

- *Duración de la anticoagulación*

La duración mínima recomendada del tratamiento de la TVP y del TEP con carácter general es de 3 meses, con valoración individualizada de la necesidad de prolongarlo más allá de este periodo^{42,69,70}. Esta valoración depende de la forma de presentación de la ETE (TVP o TEP), de la existencia o no de un desencadenante evidente (o se trata de una ETE idiopática), de si estamos ante el primer evento trombótico o se trata de una recurrencia, o de la existencia de factores de riesgo transitorios o permanentes. En muchos casos de ETE idiopática, o cuando existen factores de riesgo permanentes

importantes (por ejemplo, síndrome antifosfolípido, trombofilia grave, neoplasia activa, antecedentes familiares, etc.) se recomienda la anticoagulación indefinida⁴², pues el riesgo de recurrencia se considera suficientemente elevado como para compensar las complicaciones de la anticoagulación⁷¹. El riesgo hemorrágico es el factor más importante a tener en cuenta a la hora de plantear la prolongación del tratamiento más allá de los tres primeros meses^{42,72}.

- *Filtros de la vena cava inferior*

La inserción de filtros en la vena cava inferior, ya sean recuperables o permanentes, es una opción de tratamiento para los pacientes con contraindicaciones para la anticoagulación (por ejemplo con hemorragias graves o cirugías recientes) y diagnóstico reciente de ETE⁷³.

No hay ensayos aleatorizados que estudien la eficacia de los filtros de vena cava inferior como tratamiento único (sin anticoagulación) frente al tratamiento convencional con anticoagulantes en pacientes con ETE. Un ensayo clínico aleatorizado^{74,75} (PREPIC) evaluó la eficacia de los filtros de vena cava inferior permanentes añadidos a la anticoagulación (frente a la anticoagulación sola) en pacientes con un episodio agudo de TVP y con alto riesgo de TEP. En el estudio se incluyeron 36% de pacientes con TEP sintomática y 13% con TEP asintomática. Los resultados sugerían que la colocación de los filtros reducía el desarrollo de TEP en las primeras semanas (OR 0,22; IC 95% 0,05-0,90; p=0,03) pero aumentaba la tasa de TVP y síndrome postrombótico a largo plazo (OR 1,87; IC 95% 1,10-3,20; p=0,02) y no reducía la mortalidad (OR 1,10; IC 95% 0,72-1,70; p=0,65). El grupo RIETE

estudió también la eficacia de los filtros en 371 pacientes del registro⁷⁶ (de un total de 40.142 pacientes incluidos en ese momento) mediante análisis de propensión, llegando a conclusiones similares: el filtro reduce el TEP sintomático y las muertes por TEP (1,7% vs. 4,9%; $p=0,03$), pero aumenta las recurrencias (6,1% vs. 0,6%; $p<0,001$). El registro ICOPER⁷⁷ (Registro Internacional Cooperativo de Embolismo Pulmonar) incluyó 2.392 pacientes con TEP, de los cuales 108 presentaban TEP masivo. Se colocó un filtro de vena cava a 11 pacientes de los 108 que llegaron hemodinámicamente inestables, asociados a la terapia habitual. Ninguno de ellos presentó recurrencia de TEP. La colocación de filtro se asoció a disminución de la mortalidad (OR 0,12; IC 95% 0,02-0,65).

La inserción del filtro es en sí misma trombogénica y se recomienda iniciar una terapia anticoagulante tan pronto como las circunstancias que la contraindicaban se resuelvan⁷⁸. En una revisión de series de casos publicada en el año 2000 se observó que el desarrollo de trombosis en el lugar de inserción del filtro se producía hasta en el 10% de los pacientes⁷³ y la trombosis del filtro hasta en el 26% de los casos. Actualmente se insertan filtros recuperables que se pueden retirar una vez se resuelve la contraindicación para la anticoagulación, aunque no siempre es posible^{78,79,80,81}.

- *Anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)*

La búsqueda de fármacos antitrombóticos que sean al menos tan eficaces como los ya conocidos hasta ahora, pero con mejoras en cuanto a su posología, margen terapéutico, interacciones o al riesgo de complicaciones hemorrágicas, ha hecho que se hayan estudiado múltiples moléculas que

actúan en diferentes fases de la coagulación. Algunas de ellas se encuentran ya comercializadas, como es el caso de varios inhibidores directos del factor Xa (rivaroxaban, apixaban y edoxaban) y del inhibidor directo de la trombina (dabigatran).

Rivaroxaban es un inhibidor no peptídico, directo y selectivo del factor Xa que se administra por vía oral y posee una biodisponibilidad en torno al 80%. Alcanza su pico de acción a las 2–3 horas de su administración, y su vida media oscila entre 7 y 11 horas. Se metaboliza por medio de la vía del citocromo P450 (en particular del citocromo CYP3A4) y de la glicoproteína P por lo que puede interaccionar con aquellos fármacos que actúen como sustratos, inductores o inhibidores de estos sistemas. Su eliminación se realiza fundamentalmente por vía digestiva y renal (66%). La farmacocinética y la farmacodinámica de este compuesto son muy predecibles y no varían significativamente con el peso, el sexo o la edad de los pacientes.

La eficacia y seguridad de rivaroxaban en el tratamiento de la ETE se comprobó en los estudios EINSTEIN-DVT⁸², EINSTEIN-PE⁸³ y EINSTEIN-EXT⁸⁴, que incluyeron más de 8.000 pacientes con ETE aguda. Rivaroxaban se administró 15 mg dos veces al día durante tres semanas, seguido de 20 mg una vez al día, frente al tratamiento convencional de HBPM / warfarina. El periodo de seguimiento fue variable, entre 3 y 12 meses. Los principales eventos estudiados fueron recurrencias, hemorragias graves y clínicamente relevantes y mortalidad. En pacientes con TVP⁸² se observaron 36 (2,1%) recurrencias en los tratados con rivaroxaban frente a 51 (3%) en el grupo tratado con enoxaparina más antivitamina K (HR 0,68; IC 95% 0,44-1,04;

$p < 0,01$). Ambos grupos presentaron un 8,1% de hemorragias (HR 0,97; IC 95% 0,76-1,22; $p = 0,77$). Pasados los 6-12 meses de tratamiento inicial, rivaroxaban fue muy superior a placebo⁸⁴ en la prevención de las recurrencias (1,3% vs. 7,1%; $p < 0,0001$) produciendo muy pocas hemorragias graves más (0,7% vs. 0%; $p = 0,106$).

En pacientes con TEP no hubo diferencias en cuanto a recurrencias de eventos tromboembólicos (2,1% vs. 1,8%; HR 1,12; IC 95% 0,75-1,68) en el grupo tratado con rivaroxaban frente al de terapia estándar. Tampoco hubo diferencias en cuanto a las hemorragias leves y clínicamente relevantes, pero sí las hubo en cuanto a hemorragias graves (1,1% vs. 2,2%; HR 0,49; IC 95% 0,31-0,79) en el grupo de rivaroxaban frente al de terapia estándar⁸³.

Rivaroxaban fue el primer fármaco de este grupo autorizado en España para el tratamiento inicial y a largo plazo de los pacientes con ETE. Es un único fármaco para todo el tratamiento, se administra por vía oral a dosis fijas y tiene la ventaja adicional de que produce menor número de hemorragias graves en pacientes con TEP.

Apixaban, es otro inhibidor oral directo del factor Xa. Su biodisponibilidad es superior al 45%. Su absorción no se ve modificada por los alimentos y su efecto anticoagulante es muy predecible. El pico de concentración plasmática se alcanza a las 3 horas de la ingesta y tiene una vida media entre 8 y 14 horas. Igual que rivaroxaban, se metaboliza por vía del citocromo CYP3A4 y de la glicoproteína P. Se elimina por vía renal aproximadamente el 27% de la dosis absorbida.

La eficacia y seguridad de apixaban en el tratamiento de la ETE se ha estudiado en los ensayos AMPLIFY⁸⁵ y AMPLIFY-EXT⁸⁶. Estos estudios comparan apixaban administrado de forma aleatorizada y ciega, a dosis de 10 mg cada 12 horas durante 1 semana y 5 mg cada 12 horas después, frente al tratamiento convencional durante los seis primeros meses tras el episodio agudo⁸⁵ y frente a placebo al finalizar el este periodo de tiempo⁸⁶. Comparado con el tratamiento estándar, apixaban tuvo un numero de recurrencias similar (RR 0,84; IC 95% 0,60-1,18) y produjo una reducción estadísticamente significativa de las hemorragias graves (RR 0,31; IC 95% 0,17-0,55) y de las hemorragias no graves pero clínicamente relevantes (RR 0,44; IC 95% 0,36-0,55)⁸⁵. En el tratamiento prolongado de la ETE⁸⁶, apixaban tuvo un número de recurrencias muy inferior a placebo (RR 0,19; IC 95% 0,11-0,33) a dosis más bajas (2,5 mg cada 12 horas) y un número de hemorragias graves o clínicamente relevantes similar (RR 1,20; IC 95% 0,69-2,10). Resultados parecidos se obtuvieron con dosis más elevadas (5 mg cada 12 horas) respecto a las recurrencias (RR 0,20; IC 95% 0,11-0,34) y hemorragias graves o clínicamente relevantes (OR 1,62; IC 95% 0,96-2,73).

Apixaban está autorizado para el tratamiento de la ETE en España desde 2014.

Dabigatran es un inhibidor directo y reversible de la trombina. Se administra como dabigatran etexilato para favorecer la absorción intestinal y es transformado a dabigatran por las serin-esterasas. El pico plasmático se consigue en menos de 2 horas tras la administración. La vida media de eliminación se sitúa entre las 12 y las 17 horas. El 85% se elimina por vía renal

de forma inalterada. Su absorción se puede ver afectada por alimentos, como por ejemplo comidas ricas en grasas y puede interaccionar con algunos fármacos como los inhibidores de la bomba de protones. También puede verse afectado por los sustratos, potenciadores e inhibidores de la glicoproteína P, como es el caso de la amiodarona o el verapamilo.

El estudio RE-COVER⁸⁷ aleatorizó 2.564 pacientes con ETE a recibir 150 mg de dabigatran cada 12 horas o warfarina tras 5-10 días de tratamiento con HBPM (mediana de 9 días) en un estudio de no inferioridad. Las recurrencias tromboembólicas fueron similares en ambos grupos (HR 1,10; IC 95% 0,65-1,84) al igual que las hemorragias graves (HR 0,82; IC 95% 0,45-1,48) aunque se apreció superioridad de dabigatran cuando se estudió cualquier episodio hemorrágico (HR 0,71; IC 95% 0,59-0,85) o hemorragias graves y clínicamente relevantes (HR 0,63; IC 95% 0,47-0,84).

En el año 2014 se publicaron los resultados del estudio RE-COVER II⁸⁸ en el que se aleatorizaron 2.589 pacientes con ETE aguda a recibir dabigatran 150 mg dos veces al día frente a warfarina durante 6 meses. No se apreciaron diferencias significativas en cuanto a recurrencias (HR 1,08; IC 95% 0,64-1,80) ni hemorragias graves (HR 0,69; IC 95% 0,36-1,32) aunque sí se apreciaron menos hemorragias en general (HR 0,67; IC 95% 0,56-0,81) con dabigatran.

La eficacia y seguridad de dabigatran en el tratamiento prolongado de la ETE fueron evaluados en dos estudios: RE-SONATE y RE-MEDY⁸⁹. En estos estudios, dabigatran fue comparado con placebo y con antivitamina K respectivamente, en pacientes que habían cumplido al menos tres meses de tratamiento (con antivitamina K o con dabigatran). La dosis utilizada fue de 150

mg de dabigatran, 2 veces al día. Durante el periodo de estudio dabigatran resultó ser tan eficaz como los antivitamina K (HR 1,44; IC 95% 0,78-2,64) y más eficaz que placebo (HR 0,08; IC 95% 0,02-0,25) en la reducción de las recurrencias trombóticas. Dabigatran redujo la incidencia total de hemorragias graves y no graves clínicamente significativas cuando se comparó con antivitamina K (HR 0,54; IC 95% 0,41-0,71), pero las aumentó cuando se comparó con placebo (HR 2,92; IC 95% 1,52-5,60).

Edoxaban es un inhibidor directo y reversible del factor X activado. Su administración por vía oral, produce un pico plasmático al cabo de 1–2 horas y tiene una vida media de eliminación de 8–11 horas. Su excreción es renal en un 35% y fecal en un 65%. Como el resto de inhibidores del factor Xa, se metaboliza por medio de la vía del citocromo P450 (en particular del citocromo CYP3A4) y de la glicoproteína P, por lo que puede interaccionar con aquellos fármacos que actúen como sustratos, inductores o inhibidores de estos sistemas.

En 2013 se publicaron los resultados del estudio Hokusai-VTE⁹⁰. Se trataba de un ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico en el que los pacientes con ETE sintomática eran aleatorizados a recibir heparina seguida de warfarina o heparina seguida de edoxaban. El tiempo de seguimiento fue de 3 á 12 meses. La dosis de edoxaban administrada fue de 60 mg diarios a excepción de los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 30-50 ml/min o con un peso corporal menor de 60 kg, que recibieron 30 mg diarios. Se incluyeron 8.292 pacientes en total. Edoxaban resultó ser equivalente a warfarina en la prevención de recurrencias de ETE (HR 0,89; IC 95% 0,70-1,13) pero con menor número de hemorragias graves y hemorragias

no graves pero clínicamente relevantes (OR 0,81, IC 95% 0,71-0,94; p=0,004).

La autorización administrativa para el tratamiento de la ETE todavía está pendiente en nuestro país. En la tabla 1 se describen los fármacos usados en el tratamiento de la ETE.

TABLA 1. FÁRMACOS Y DOSIS EMPLEADOS EN EL TRATAMIENTO AGUDO DE LA ETE (Adaptado del trabajo de Uresandi y colaboradores)⁹¹.

FÁRMACO	DOSIS	TIEMPO
BEMIPARINA	115 UI/kg	Cada 24 horas
DALTEPARINA	100 UI/kg	Cada 12 horas
	200 UI/kg	Cada 24 horas
ENOXAPARINA	1 mg/kg	Cada 12 horas
	1,5 mg/kg	Cada 24 horas
NADROPARINA	85,5 UI/Kg	Cada 12 horas
	171 UI/kg	Cada 24 horas
TINZAPARINA	175 UI/kg	Cada 24 horas
FONDAPARINUX	5 mg/kg (<50kg)	Cada 24 horas
	7,5mg/kg (50-100kg)	
	10mg/kg (>100 kg)	
RIVAROXABAN	15 mg/kg (Día 1 - 21)	Cada 12 horas
	20mg/kg (>Día 22)	Cada 24 horas
APIXABAN	10 mg (Día 1 - 7)	Cada 12 horas
	5mg (>Día 7)	
EDOXABAN	60 mg	Cada 24 horas
DABIGATRAN	150 mg	Cada 12 horas
HEPARINA NO FRACCIONADA	18 UI/kg/h	En perfusión
rtPA (Activador tisular del plasminógeno recombinante)	100mg	En 2 horas
	0,6mg/kg	En 15 minutos
UROKINASA	3 MILLONES UNIDADES	En 2 horas
ESTREPTOCINASA	1,5 MILLONES UNIDADES	En 2 horas

3.- HEMORRAGIAS DURANTE EL TRATAMIENTO DE LA ETE

El tratamiento anticoagulante supuso un cambio notable en la historia natural de la ETE al reducir muy significativamente las recurrencias y los fallecimientos por el TEP, y sustituirlos en menor proporción por su principal complicación: la hemorragia.

3.1. *Clasificación de las hemorragias*

La hemorragia es la extravasación de sangre fuera del sistema cardiovascular. El sistema hemostático en condiciones normales limita las pérdidas sanguíneas regulando de forma precisa múltiples interacciones entre la pared vascular, el endotelio, las plaquetas y diferentes componentes plasmáticos. Las hemorragias pueden deberse a un trastorno hereditario o adquirido del sistema hemostático o bien a enfermedades o traumatismos del árbol vascular¹¹.

La variabilidad existente en cuanto a la intensidad de los sangrados y sus consecuencias supone una dificultad a la hora de estudiar este fenómeno. Las definiciones más habituales de los tipos de sangrado en la actualidad son:

1.- Sangrado trivial: sangrado leve que no interfiere con la actividad diaria normal y no requiere intervención médica. Es considerado como un hecho normal (por ejemplo, el sangrado gingival tras el cepillado dental).

2.- Sangrado leve clínicamente relevante: es aquel que interfiere en la vida normal y/o que requiere intervención médica para aliviarlos o prevenirlos.

3.- Sangrado grave: es aquel que causa un daño permanente, amenaza la vida del paciente y/o necesita asistencia urgente. Existen múltiples definiciones pero actualmente de forma predominante se acepta la de la ISTH (Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia)⁹² como:

- Una hemorragia manifiesta que produce un descenso de ≥ 2 gr/dL de hemoglobina y/o que requiere transfusión de al menos dos concentrados de hematíes.
- Una hemorragia cerebral, intraespinal, intrapericárdica, intraarticular, intraocular, retroperitoneal o que produce síndrome compartimental (dada las características especiales de la localización de dichos sangrados).
- En pacientes quirúrgicos se considera hemorragia grave a aquella que requiere reintervención o retrasa la curación del proceso.
- Una hemorragia que produce la muerte.

La Sociedad Europea de Cardiología ha propuesto subdividir las hemorragias graves en⁹³:

- clínicamente relevantes: hemorragias graves intracraneales o que ocasionan una pérdida grande de volumen (descenso de 5 g de Hb o requieren transfusión de 4U de sangre) o daño permanente en un órgano, requieren cirugía, comprometen la vida del paciente o causan la muerte.
- clínicamente menos relevante: pérdidas asintomáticas que sólo requieren suspensión temporal de la anticoagulación.
- hemorragia fatal o mortal: aquella que produce la muerte.

Esta clasificación no sólo sirve de ayuda para catalogar mejor la gravedad de los sangrados, si no que permitirá establecer comparaciones con otros eventos clínicos de gravedad equiparable. Estas comparaciones son de gran interés tanto para la toma de decisiones durante la práctica clínica diaria (según la gravedad del evento hemorrágico podremos decidir el manejo más apropiado: suspender temporalmente la anticoagulación, revertir la misma, transfundir o insertar un filtro en la vena cava inferior..) como para el diseño de ensayos clínicos.

3.2. Hemorragias en pacientes anticoagulados

Es ampliamente conocido que los anticoagulantes aumentan el riesgo de sangrado. En un meta-análisis publicado por Castellucci⁹⁴ en 2013 se observó que el tratamiento con fármacos antivitamina K aumentaba el riesgo hemorrágico (OR 5,24; IC 95% 1,78-18,25) con respecto a los pacientes no anticoagulados. Según la 8ª Conferencia del American College of Chest Physicians (ACPP) los fármacos antivitamina K aumentan la incidencia de hemorragia grave del 0,3% al 0,5% al año³¹, cifras basadas en datos de ensayos clínicos⁹⁵. Estas cifras aumentan en el caso de pacientes no seleccionados hasta aproximadamente el 3,4% (12% en los estudios más antiguos⁹⁶) en el caso de hemorragias graves y 0,6% en el caso de hemorragias intracraneales⁹⁷. Otro estudio observacional en pacientes tratados con HBPM por diferentes motivos, muestra cifras de hemorragias graves de hasta el 4%⁹⁸.

Las cifras de incidencia de hemorragia en pacientes con ETE dependen de las poblaciones estudiadas. Se calcula que entre el 2% y el 5% de los

pacientes anticoagulados para tratar un episodio agudo de ETE tienen algún tipo de hemorragia clínicamente relevante durante los tres primeros meses del tratamiento^{99,100}, aproximadamente el 2,3% presentan una hemorragia grave^{99,100} y el 0,4%-0,6% fallecen por hemorragia^{99,100}.

En 2003 se publicó el primer meta-análisis⁷² en el que se valoraba la incidencia de los eventos hemorrágicos en pacientes anticoagulados por ETE procedentes de diferentes estudios. Se incluyeron ensayos aleatorizados y estudios prospectivos en los que la duración del tratamiento anticoagulante era de, al menos, tres meses (tabla 2). Se observó que en este periodo de tiempo la incidencia de hemorragia grave fue de 2,06% (IC 95% 2,04-2,08%) y la incidencia de hemorragia fatal fue de 0,37% (IC 95% 0,36-0,38%)⁷².

Tabla 2. Estudios incluidos en el meta-análisis de Linkins y cols.⁷²

ESTUDIO, AÑO	TIPO ESTUDIO	PACIENTES, n	Seguimiento, meses	Hem graves n, (%)	HIC
Hull et al., 1990	ERC	190	3	16 (8%)	0
Prandoni et al., 1992	ERC	170	3	8 (5%)	1
Lopaciuk et al., 1992	ERC	146	3	0	0
Brandjes et al., 1992	ERC	120	6	5 (4%)	0
Hull et al., 1992	ERC	432	3	17 (4%)	2
Pini et al., 1994	ERC	94	3	3 (3%)	1
Levine et al., 1995	ERC	301	3	1 (0,3%)	1
Schulman et al., 1995	ERC	454	6	5 (1%)	2
Lindmarker, 1996	Cohortes	434	3	4 (0,9%)	2
Koopman et al., 1996	ERC	400	3	5 (1%)	1
Das, 1996	ERC	55	3	0	0
Bounameaux, 1997	ERC	47	3	0	0
Columbus Inv, 1997	ERC	1021	3	28 (3%)	NA
Schulman et al., 1997	ERC	227	6 – 48	11 (5%)	1
Simonneau et al., 1997	ERC	612	3	18 (3%)	1
Monreal et al., 1998	Cohortes	244	3 - 6	2 (0,8%)	1
Wells et al., 1998	Cohortes	194	3	4 (2%)	0
Charbonnier, 1998	ERC	651	3	17 (3%)	1
Decousus et al., 1998	ERC	400	24	39 (10%)	3

Tabla 2. Estudios incluidos en el meta-análisis de Linkins y cols⁷². Continuación.

ESTUDIO, AÑO	TIPO ESTUDIO	PACIENTES, n	Seguimiento, meses	Hem graves n, (%)	HIC
Kovacs et al., 1998	ERC	111	3	3 (3%)	0
Leroyer et al., 1998	ERC	223	3	7 (3%)	2
Lopaciuk et al., 1999	ERC	95	3	1 (1%)	0
Gonzalez-Fajardo, 1999	ERC	80	3	2 (3%)	0
Kearon et al., 1999	ERC	79	24	3 (4%)	0
Harenberg et al., 2000	ERC	538	6	20 (4%)	3
Boccalon et al., 2000	ERC	201	6	4 (2%)	0
Hull et al., 2000	ERC	200	3	6 (3%)	1
Rembrandt Inv, 2000	ERC	119	3	3 (3%)	NA
Kovacs et al., 2000	Cohortes	108	3	3 (2%)	0
Agnelli et al., 2001	ERC	134	12	4 (3%)	0
Merli et al., 2001	ERC	900	3	15 (2%)	NA
Pinede et al., 2001	ERC	631	3 - 6	15 (2%)	1
Breddin et al., 2001	ERC	1137	3	7 (0,6%)	0
TOTAL		10.7256	276		24
ERC: Estudio randomizado controlado; Hem graves: hemorragias graves HIC: hemorragia intracraneal					

Con la aprobación de los nuevos anticoagulantes es esperable una mejoría en la incidencia de hemorragias graves y mortales en los pacientes anticoagulados. Van der Hulle y colaboradores publicaron un meta-análisis¹⁰¹ en 2014 con 24.455 pacientes incluidos en diferentes ensayos clínicos, que comparaba la eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes con ETE con respecto al tratamiento con antivitamina K. El estudio demostró una disminución comparativa en la incidencia de hemorragias graves (1,1% vs. 1,7%; RR 0,60; IC 95% 0,41-0,88) y hemorragias mortales con los ACOD (0,06% vs. 0,17%; RR 0,36; IC 95% 0,15-0,87).

En algunos ensayos clínicos^{102,103,104,105,106} se ha apreciado un aumento de las hemorragias graves gastrointestinales con algunos ACOD en comparación con los fármacos antivitamina K, principalmente en pacientes mayores de 65 años con fibrilación auricular (FA) anticoagulados para prevención del ictus y la embolia sistémica.

- Cronología y localización de las hemorragias graves

Según un estudio realizado con datos del registro RIETE en 2008¹⁰⁰, la localización más frecuente de sangrado grave durante los 90 primeros días de tratamiento anticoagulante por ETE es la gastrointestinal (36%), seguida de los grandes hematomas (29%), las hemorragias intracraneales (12%), genitourinarias (10%), o de otras localizaciones más difíciles de clasificar (13%). La mayor parte de los eventos hemorrágicos ocurren durante los primeros diez días de tratamiento y el 79% se producen durante el primer mes de tratamiento (mediana 11 días; rango 0-90)¹⁰⁰. En el caso de las hemorragias intracraneales este periodo de tiempo es más prolongado, con una mediana de

20 días hasta el inicio del sangrado (rango 0-85)¹⁰⁰. Resultados similares se encontraron en otros estudios publicados también por el grupo RIETE^{100,107}. El 50% de los pacientes que sangraron presentaban un INR mayor de 3 y un 21% de los sangrados ocurrieron en el periodo de solapamiento entre HBPM y antivitamina K; en el 69% de los casos se interrumpió el tratamiento anticoagulante y al 9,1% de los pacientes se insertó un filtro de la vena cava inferior¹⁰⁰.

- *Pronóstico de las hemorragias graves*

El desarrollo de una hemorragia grave durante el tratamiento anticoagulante ensombrece el pronóstico de los pacientes. En 2010 Prandoni y los investigadores del grupo RIETE¹⁰⁷ encontraron que los pacientes con ETE que presentaban un episodio de hemorragia grave durante el tratamiento anticoagulante presentaban un mayor riesgo de fallecer (HR 5,7; IC 95% 5,0-6,3; $p<0,001$) por cualquier causa. Un 25% de los que sangraron fallecieron a consecuencia de una hemorragia y un 23% por otras causas (HR 2,6; IC 95% 2,2-3,0; $p<0,001$). Entre estas causas destaca el cáncer (28%), seguido de las insuficiencias cardíaca y respiratoria (15,9%) y el TEP (11,6%). En un 23,8% de los casos no se identificó la causa de la muerte.

En otro estudio del grupo RIETE¹⁰⁰ se observó que los pacientes que sobreviven a un episodio de hemorragia grave presentan una recurrencia de la ETE en el 4,9% de los casos y un 5,9% re-sangran. La mortalidad de estos episodios es muy superior a la del episodio inicial (36% vs.15%; OR 3,17; IC 95% 1,39-7,21; $p=0,014$).

Las características asociadas de forma independiente con mayor riesgo de fallecer (cualquier causa) en los siguientes 30 días tras una hemorragia grave¹⁰⁰ fueron la inmovilización previa (OR 2,45; IC 95% 1,54-3,91; p=0,0002), la interrupción del tratamiento anticoagulante (OR 2,31; IC 95% 1,37-3,94; p=0,002), el cáncer (OR 2,12; IC 95% 1,30-3,45; p=0,003) y la edad (OR 1,03; IC 95% 1,01-1,05; p=0,01). La inserción de un filtro en la vena cava inferior se asoció con menor incidencia de muerte (OR 0,21; IC 95% 0,07-0,63; p=0,006) (tabla 3).

Tabla 3. Factores asociados a fallecer en 30 días tras un episodio de hemorragia grave. Análisis multivariante de Nieto y colaboradores¹⁰⁰.

	OR	IC 95%	p
Inmovilización	2,45	1,54–3,91	0,0002
Interrupción del tratamiento	2,31	1,37–3,94	0,002
Cáncer	2,12	1,30–3,45	0,003
Edad	1,03	1,01–1,05	0,01
Filtro de vena cava	0,21	0,07–0,63	0,006
OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza			

En diferentes estudios basados en datos acumulados del registro RIETE entre el 0,4% y el 0,7% de los anticoagulados por ETE fallecieron a consecuencia de una hemorragia^{100,107,108}.

3.3. Predicción de riesgo hemorrágico

- Predicción del riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados por cualquier causa

Desde la introducción de los anticoagulantes en la práctica clínica, la preocupación por las hemorragias derivadas del tratamiento con estos fármacos ha ido en aumento, por lo que se han desarrollado iniciativas para conocer qué pacientes presentan mayor riesgo de sangrar. Los pasos seguidos a lo largo de los años en la literatura médica han sido, en primer lugar, conocer cómo, cuándo, y dónde se producen las hemorragias. Después, conocer los factores de riesgo que se asocian con este fenómeno y por último, crear escalas de predicción. La mayor parte de los estudios sobre escalas de predicción de hemorragias graves se han realizado en cohortes retrospectivas de pacientes anticoagulados con warfarina por FA.

En 1993, van der Meer estudió¹⁰⁹, en 6.814 pacientes tratados con anticoagulantes orales por diversos motivos y en seguimiento en una unidad especializada en trombosis, la relación de los eventos hemorrágicos con factores como el sexo, la edad, la localización de la trombosis, la intensidad de tratamiento anticoagulante y el tipo de dicumarínico utilizado. Observó que ni el sexo ni la localización de la trombosis influían en el desarrollo de hemorragias graves pero sí la edad y el valor del INR. El acenocumarol se relacionó con menos hemorragias que la fenprocumona.

En otro estudio¹¹⁰ realizado en una cohorte de 26.345 pacientes mayores de 65 años, se desarrolló una nueva escala de predicción de hemorragia basado en los siguientes ítems: edad >70 años, sexo femenino,

sangrado previo (reciente o antiguo), tratamiento antiagregante, consumo de alcohol o drogas y anemia. Cada ítem se multiplica por un factor de efecto y se suman los resultados obtenidos para obtener la puntuación individual del riesgo. Con esta escala se dividió a los pacientes en 3 categorías: bajo riesgo de sangrado, con una incidencia de 0,5% en 3 meses, riesgo moderado, con una incidencia del 2% y alto riesgo, con una incidencia del 5,4%. La precisión de la escala fue 0,632 (área bajo la curva ROC).

Palareti y colaboradores publicaron en *Thrombosis and Haemostasis* una revisión¹¹¹ de la literatura médica en la que se estudiaban los factores predictores de hemorragia en pacientes anticoagulados con warfarina por distintos motivos (síndrome coronario agudo, FA y ETE). En ese artículo se examinaron factores que afectan a la calidad del tratamiento, relacionados tanto con el fármaco utilizado como con factores intrínsecos del paciente (tabla 4). El objetivo del trabajo era simplemente resaltar la importancia de esos factores a la hora de iniciar el tratamiento anticoagulante y decidir la duración del mismo¹¹¹.

Tabla 4. Factores relacionados con mayor riesgo hemorrágico en pacientes anticoagulados con fármacos antivitamina K según Palareti ¹¹¹.

FACTORES RELACIONADOS CON MAYOR RIESGO HEMORRÁGICO
RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO
Inicio
Duración
Intensidad de la anticoagulación (INR elevados)
Peor monitorización de la anticoagulación y fármacos de vida media larga
FACTORES DEPENDIENTES DEL PACIENTE
Factores genéticos
Factores epidemiológicos: Mujeres, edad avanzada
CARACTERÍSTICAS PERSONALES/ HÁBITOS DE VIDA
Educación sobre la enfermedad y cumplimiento terapéutico
Dieta y hábito enólico
Soporte familiar
Caídas frecuentes
COMORBILIDADES
Insuficiencia cardíaca
Eventos ateroscleróticos
Fallo hepático
Úlcera péptica
HTA mal controlada
Cáncer
TRATAMIENTOS CONCOMITANTES
Antiagregantes
AntiInflamatorios No Esteroideos
Fármacos con interacciones con antivitamina K

INR: International Normalized Ratio. **HTA:** Hipertensión arterial

En 2006 Gage y colaboradores¹¹² propusieron una nueva forma de determinar el riesgo hemorrágico de pacientes >65 años con FA, al que denominaron Índice HEMORR2AGES, basándose en escalas previas y una revisión sistemática de la literatura. Los autores propusieron una escala predictiva basada en 11 ítems asociados con riesgo hemorrágico y se asignó un valor a cada uno. Según la puntuación obtenida para cada paciente, se calculó su riesgo de presentar un evento hemorrágico grave (que definieron como aquel que requiere hospitalización). Así, se encontró una incidencia de hemorragia grave en pacientes con puntuación igual a 0 (ningún factor de riesgo) del 1,9 por 100 pacientes/año y de hasta 12,3 por 100 pacientes/año en pacientes con una puntuación igual o mayor a 5 puntos (tablas 5 y 6). La precisión de la escala fue 0,67 (área bajo la curva ROC). Un aspecto muy criticado de esta escala es que utiliza factores genéticos, no disponibles en muchos centros y cuyos resultados no se pueden obtener de forma urgente.

Tabla 5. Índice HEMORR2AGES¹¹²

FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN
Episodio de sangrado previo	2
Enfermedad hepática o renal	1
Abuso de alcohol	1
Patología maligna	1
Edad >75 años	1
Recuento de plaquetas bajo o alteración en la función plaquetaria	1
Hipertensión (no controlada)	1
Anemia	1
Factores genéticos (CYP2C9*2 CYP2C9*3)	1
Riesgo importante de caída	1
Ictus	1

Tabla 6: Riesgo de hemorragias graves (por 100 pacientes y año) según puntuación del índice HEMORR2HAGES

Puntos	0	1	2	3	4	5
Incidencia Hemorragia grave	1,9	2,5	5,3	8,4	10,4	12,3

Una de las herramientas de predicción de riesgo hemorrágico más utilizadas en la práctica clínica habitual es la escala HAS-BLED¹¹³ que evalúa el riesgo hemorrágico en pacientes con FA. Para la creación de esta escala se analizaron datos de 3.978 pacientes diagnosticados de FA no valvular e incluidos en el registro Europe Heart Survey, procedentes de diferentes países europeos y que cumplieron seguimiento durante, al menos, un año. Se obtuvieron 7 variables relacionadas de forma independiente con el riesgo de desarrollar una hemorragia grave durante el seguimiento (tabla 7). A cada factor de riesgo se le asignó un punto y se demostró cómo el riesgo de presentar un evento hemorrágico grave aumentaba según lo hacía la puntuación obtenida. Los pacientes con puntuación ≥ 3 se consideraron de alto riesgo y tenían una incidencia anual de hemorragias graves del 7% frente a los pacientes de bajo riesgo (0,9%/año) y riesgo moderado (3,7%/año) (tabla 8).

La precisión de la escala fue 0,72 (área bajo la curva ROC). HAS-BLED tiene utilidad para evaluar el riesgo de sangrado en pacientes antiagregados e incluso sin terapia antitrombótica.

Tabla 7. Escala de predicción HAS-BLED¹¹³

FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN
H HIPERTENSIÓN (TAs> 160mmHg)	1
A ALTERACIÓN DE FUNCIÓN RENAL	1
ALTERACIÓN DE FUNCIÓN HEPÁTICA	1
S ACCIDENTE CEREBROVASCULAR PREVIO (STROKE)	1
B SANGRADO PREVIO	1
L LABILIDAD INR (Tiempo en rango terapéutico < 60%)	1
E EDAD >65 AÑOS	1
D CONSUMO DE DROGAS	1
CONSUMO DE ALCOHOL	1

INR : International Normalized Ratio **TAs**: Tensión arterial sistólica

Tabla 8. Riesgo de hemorragias graves (por 100 pacientes y año) según puntuación de la escala HAS-BLED

Puntos	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Incidencia H. grave	1,13	1,02	1,88	3,74	8,70	12,50	0,0	-	-	-

H. grave: Hemorragia grave

En 2011, Fang y colaboradores crearon la escala ATRIA¹¹⁴, desarrollada con datos obtenidos de 9.186 pacientes con FA. Se trata de una escala sencilla de aplicar, basada en 4 factores de riesgo. Según la puntuación individual obtenida se dividía a los pacientes como de bajo, moderado o alto riesgo de hemorragia grave. El grupo considerado de bajo riesgo (≤ 3 puntos) tuvo una incidencia de 0,7% hemorragias graves/año. El grupo de alto riesgo (≥ 5 puntos) tuvo una incidencia de 5,7% hemorragias graves/año. El valor del área bajo la curva ROC para esta escala fue 0,69¹¹⁴ (tabla 9).

Tabla 9. Escala ATRIA de riesgo hemorrágico en paciente con FA¹¹⁴

FACTOR DE RIESGO	PUNTUACIÓN
HTA	1
SANGRADO PREVIO	1
EDAD > 75 AÑOS	2
INSUFICIENCIA RENAL GRAVE	3
ANEMIA	3

HTA: Hipertensión arterial

Más recientemente se han publicado varios artículos que compararon la precisión de las diferentes escalas de predicción, principalmente en pacientes con FA. Olesen y colaboradores¹¹⁵ utilizaron los datos de 118.584 pacientes con FA, anticoagulados y no anticoagulados, recogidos desde 1997–2006, para

comparar la efectividad de HAS-BLED y HEMORR2HAGES. Dichas escalas resultaron ser similares a la hora de predecir los eventos hemorrágicos graves durante un año de seguimiento, con una precisión de 0,79 y 0,77 respectivamente. Los autores destacaron sin embargo la mayor facilidad de aplicación de la escala HAS-BLED.

En 2013, Apostolakis y colaboradores¹¹⁶ compararon la capacidad predictiva de HAS-BLED, ATRIA Y HEMORR2HAGES en pacientes que formaron parte del estudio Amadeus y que recibieron idraparinux como tratamiento antitrombótico. Estudiaron la precisión de cada una de ellas para clasificar a los pacientes según el riesgo de sufrir una hemorragia clínicamente relevante (el cual venía definido por el criterio del facultativo responsable). Las tres presentaron valores para el área bajo la curva ROC bastante modestos: HAS-BLED 0,61 (IC 95% 0,58-0,65), HEMORR2HAGES 0,60 (IC 95% 0,56-0,63) y ATRIA 0,56 (IC 95% 0,53-0,59). Las dos primeras resultaron ser superiores a la escala ATRIA aunque las diferencias son pequeñas (HAS-BLED vs. ATRIA; diferencia del área bajo la curva ROC: 0,054; $p=0,002$). HEMORR2HAGES vs. ATRIA, diferencia del área bajo la curva ROC: 0,036; $p=0,02$). También se estudió de forma retrospectiva la precisión para evaluar el riesgo de hemorragia grave y muerte por hemorragia. Estas dos variables fueron calculadas posteriormente, sin ser objetivos principales en el estudio Amadeus¹¹⁶. El valor del área bajo la curva ROC para el riesgo de hemorragia grave de ATRIA fue 0,61 (IC 95% 0,54-0,68), HAS-BLED 0,60 (IC 95% 0,54-0,66) y 0,60 (IC 95% 0,53-0,66) para HEMORR2AGES.

Un grupo español, comparó más recientemente la precisión de las escalas HAS-BLED y ATRIA¹¹⁷ para clasificar a pacientes ambulatorios

anticoagulados por FA según su riesgo de sufrir una hemorragia grave. Para ello incluyó pacientes ambulatorios anticoagulados en los 6 meses anteriores. En este estudio se concluyó que HAS-BLED era superior a ATRIA (área bajo la curva ROC, 0,68 vs. 0,59; $p=0,035$).

En la literatura médica hay más evidencias de la superioridad de HAS-BLED sobre otras escalas de riesgo a la hora de evaluar el riesgo de sangrado en pacientes con FA¹¹⁸ pero también hay autores que la prefieren sólo por su simplicidad¹¹⁹. Aunque HAS-BLED se desarrolló en pacientes con FA, algunos autores sugieren el uso de HAS-BLED para el estudio del riesgo hemorrágico también en pacientes con ETE¹²⁰.

- *Predicción de riesgo hemorrágico en pacientes con ETE*

En los años 80 Landefeld y colaboradores¹²¹ identificaron factores de riesgo hemorrágico en pacientes que iniciaban tratamiento anticoagulante por cualquier causa. Estos factores fueron: la intensidad del tratamiento, el uso de la heparina en mayores de 60 años, la disfunción hepática que empeora con el tratamiento y la presencia de comorbilidades (cardíaca, renal, hepática, anemia y cáncer)¹²¹. Este estudio sirvió de base para publicaciones posteriores. En uno de ellos se utilizó para estratificar el riesgo hemorrágico de 222 pacientes con ETE¹²² tratados con HBPM y posteriormente fármacos antivitaminas K, seguidos al menos durante tres meses. Sólo dos pacientes fueron clasificados como de alto riesgo y no se pudo calcular la precisión de la escala en esta población.

En 1998 Beyth y colaboradores¹²³ publicaron una escala de riesgo hemorrágico basada en condiciones presentes al inicio del tratamiento, en pacientes ambulatorios anticoagulados por cualquier motivo. Posteriormente se

validó en pacientes con ETE. Las variables utilizadas para seleccionar pacientes según su riesgo hemorrágico fueron la edad igual o superior a 65 años, antecedentes de ictus, antecedentes de hemorragia gastrointestinal y la presencia de comorbilidades como infarto de miocardio reciente, hematocrito <30 %, creatinina >1,5 mg/dl y diabetes. Con estas variables se establecieron tres categorías de riesgo hemorrágico: bajo, intermedio o alto. La incidencia de sangrado grave en estas categorías fue del 2%, 5% y 23%, respectivamente¹²³.

Un año después, Kuijer y colaboradores¹²⁴ publicaron otra escala de riesgo hemorrágico creada a partir de los datos de 241 pacientes con diagnóstico de ETE. Esta escala utiliza datos fáciles de conseguir antes del inicio del tratamiento anticoagulante. Encontraron asociación de las hemorragias con la edad (más de 60 años), el sexo femenino y la presencia de neoplasias. Multiplicaron la presencia de esos factores por un valor asignado a cada uno de ellos (en consonancia con los OR), de manera que crearon un score de riesgo en el que:

$$\text{Riesgo de hemorragia grave} = (1,6 \times \text{edad}) + (1,3 \times \text{sexo}) + (2,2 \times \text{neoplasia})$$

Se clasificó a los pacientes en tres categorías de riesgo según el valor obtenido, de manera que a una puntuación menor o igual a 3,75 se consideró de bajo riesgo y a partir de 6,25 puntos de alto riesgo hemorrágico.

La precisión de esta escala fue de 0,75 (IC 95% 0,64-0,84) para cualquier hemorragia y 0,82 (IC 95% 0,66-0,98) para hemorragias graves. En el mismo estudio se intentó validar la escala en 780 pacientes, observando una disminución de la precisión.

Hace también dos décadas Nieuwenhuis y colaboradores¹²⁵ estudiaron específicamente los factores de riesgo que se asociaban al sangrado en los pacientes con ETE. Estos autores identificaron la presencia de comorbilidades, la historia de trauma o cirugía reciente, haber recibido reanimación cardiopulmonar reciente, la historia de sangrados previos, las alteraciones en el recuento leucocitario y de plaquetas y la superficie corporal, como factores independientes relacionados con el riesgo hemorrágico¹²⁵. Otro estudio americano evaluó las variables asociadas al desarrollo de hemorragias en 1.897 pacientes con TVP¹²⁶. En ella se encontraron como factores relacionados de forma independiente con los eventos hemorrágicos el aclaramiento de creatinina <30 ml/min, haber presentado un traumatismo reciente y el tipo de tratamiento (HBPM vs HNF).

Una revisión sistemática publicada en 2007¹²⁷ concluyó que la capacidad de predicción de riesgo hemorrágico de las escalas no se confirma al validarlas en otras poblaciones de pacientes diferentes a las del estudio original y que, por tanto, no constituyen herramientas de predicción clínica con la suficiente validez o precisión como para ser útiles en la práctica clínica. Por este motivo los autores recomiendan individualizar el riesgo según los factores de riesgo hemorrágico ampliamente conocidos.

En 2008 el grupo RIETE publicó una escala de predicción de riesgo hemorrágico¹⁰⁸ basada en los datos de 13.057 pacientes diagnosticados de ETE. En ese estudio, en una primera parte, se identificaron 6 variables (tabla 9) que se relacionaron de forma independiente con el riesgo de padecer una hemorragia grave durante el seguimiento de 3 meses: se clasificaron a los pacientes en tres grupos de riesgo según la puntuación obtenida y se observó

que la incidencia de hemorragia grave era de 0,3% (IC 95% 0,1-0,6%) en el grupo de bajo riesgo, 2,6% (IC 95% 2,3-2,9%) en el grupo de riesgo intermedio y 7,3% (IC 95% 5,6-9,3%) en el grupo de alto riesgo. La precisión de la escala estimada mediante el área bajo la curva ROC fue 0,73 (IC 95% 0,70-0,75) (tabla 10).

En la segunda parte del estudio¹⁰⁸ se validó la escala con los datos de otros 6.572 pacientes diferentes. Se obtuvieron resultados similares, con una incidencia de hemorragia grave de 0,1% (IC 95% 0,0-0,2%), 2,8% (IC 95% 2,4-3,3%) y 6,2% (IC 95% 4,0-9,1%) en los grupos de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente

Tabla 9. Escala RIETE de riesgo hemorrágico¹⁰⁸

FACTOR RIESGO	OR (IC 95%)	PUNTOS
Sangrado mayor reciente	2,7 (1,6–4,6)	2
Creatinina >1,2 mg/dL	2,1 (1,7–2,8)	1,5
Anemia	2,1 (1,7–2,7)	1,5
Cáncer	1,7 (1,4–2,2)	1
Presentación como TEP	1,7 (1,4–2,2)	1
Edad >75 años	1,7 (1,3–2,1)	1

TEP: Tromboembolismo pulmonar. **OR:** Odds ratio. **IC:** Intervalo de confianza

Tabla 10. Escala RIETE de riesgo hemorrágico. Grupos de riesgo e incidencia de hemorragia grave.

	Bajo riesgo	Riesgo moderado	Alto riesgo
Puntos	0 puntos	1–4 puntos	>4 puntos
Incidencia hemorragia grave	0,3%	2,6%	7,3%

En 2012 se publicaron las 9ª guías americanas de consenso para el tratamiento de la ETE⁴². En estas guías se plantea por primera vez la necesidad de estratificar el riesgo de sangrado a la hora de tomar decisiones respecto al tratamiento de los pacientes, principalmente las relacionadas con la prolongación del tratamiento anticoagulante. Para ello es fundamental conocer

bien la relación riesgo/beneficio de recurrencias y hemorragias. Por otra parte el desarrollo de nuevas técnicas como la trombectomía mecánica o la trombólisis dirigida con catéter tienen actualmente una de sus principales indicaciones en pacientes con elevado riesgo hemorrágico, que debe evaluarse adecuadamente.

Sin embargo, actualmente las escalas basadas en datos de series reales de pacientes con ETE no tienen mucha precisión.

Kearon y colaboradores⁴² proponen una nueva forma de crear una escala de riesgo hemorrágico utilizando 17 factores, escogidos por su relevancia en la literatura médica (no por su asociación con la hemorragia en cohortes más o menos grandes de pacientes), que estratifica a los pacientes como de riesgo bajo, moderado o alto (tabla 11).

Si bien esta escala está basada en estudios publicados previamente, no ha sido validada y tiene inconvenientes. En la misma guía se refleja que el aumento de sangrado relacionado con los diferentes factores de riesgo varía con la intensidad de cada factor, la relación temporal con el evento tromboembólico (por ejemplo en el caso de cirugías recientes o hemorragias previas) o el manejo que se haya realizado de las hemorragias previas. Por otra parte, el control del tratamiento anticoagulante será más o menos importante según se trate de tratamiento parenteral en los primeros días de tratamiento, o anticoagulación oral en el tratamiento extendido.

Tabla 11. Escala de estimación del riesgo hemorrágico según la 9ª guía de consenso de ACCP⁴².

FACTORES DE RIESGO			PUNTUACIÓN
Edad >65 años			1
Edad >75 años			1
Hemorragia previa			1
Cáncer			1
Cáncer metastásico			1
Insuficiencia renal			1
Insuficiencia hepática			1
Trombopenia			1
Anemia			1
Diabetes			1
Ictus previo			1
Tratamiento antiagregante			1
Mal control del tratamiento anticoagulante			1
Comorbilidades y capacidad funcional reducida			1
Cirugía reciente			1
Caídas frecuentes			1
Abuso de alcohol			1
Riesgo absoluto estimado de hemorragia grave en los tres primeros meses de tratamiento (%)			
	Bajo riesgo 0 factores	Riesgo moderado 1 factor	Alto riesgo ≥ 2 factores
Riesgo basal	0,6%	1,2%	4,8%
Aumento del riesgo	1%	2%	8%
Riesgo total	1,6%	3,2%	12,8%

La guía de la Sociedad Europea de Cardiología para el manejo de la ETE⁴⁵ publicada en 2014, también hace referencia a que faltan escalas de predicción de riesgo hemorrágico suficientemente validadas. Mientras tanto, propone que determinados factores como la edad >75 años, la insuficiencia hepática o renal, la historia de hemorragia gastrointestinal o ictus previos, otras comorbilidades que puedan ser graves, el tratamiento antiagregante concomitante o el mal control del tratamiento anticoagulante, deben ser tenidos en cuenta a la hora de valorar el riesgo hemorrágico de los pacientes⁴⁵.

- Predicción de muerte por hemorragia

Es llamativa la falta de información en la literatura médica sobre los fallecimientos por hemorragia. Se trata de eventos poco frecuentes y difíciles de estudiar, por lo que los esfuerzos de los investigadores se han detenido en las hemorragias graves. La única iniciativa publicada en la literatura evaluó la utilidad de 3 escalas de predicción de hemorragia grave para predecir las muertes por hemorragia en pacientes con FA, con resultados bastante pobres¹¹⁶. La precisión (área bajo la curva ROC) fue de 0,65 (IC 95% 0,58-0,73) con la escala ATRIA, 0,62 (IC 95% 0,55-0,69) con HAS-BLED y 0,64 (IC 95% 0,57-0,71) con la escala HEMORR2AGES, respectivamente.

Hasta la descrita en esta tesis, no se ha publicado previamente ninguna herramienta específica que permita predecir el riesgo de fallecer a consecuencia de una hemorragia.

OBJETIVOS

1.- Conocer la incidencia y localización de las hemorragias que producen la muerte durante los primeros tres meses de tratamiento anticoagulante por un episodio de ETE aguda.

2.- Estudiar los factores de riesgo que se asocian con la muerte por hemorragia en ese periodo, evaluados en el momento del diagnóstico de la ETE.

3.- Construir una escala de predicción de muerte por hemorragia basada en estos factores de riesgo, que permita caracterizar a los pacientes según presenten bajo, moderado o alto riesgo de fallecer por una hemorragia y evaluar su capacidad predictiva.

4.-Identificar el mejor punto de corte para clasificar a los pacientes como de alto o bajo riesgo de fallecer por una hemorragia.

5.- Validar dicha escala de predicción en otra cohorte independiente de pacientes.

6.- Evaluar la precisión de la escala de predicción para las diferentes localizaciones de los sangrados.

MATERIAL Y **MÉTODOS**

1.- EL REGISTRO RIETE

El Registro Informatizado de pacientes con Enfermedad Tromboembólica (RIETE), es un proyecto multidisciplinar iniciado en Marzo de 2001 en España. Se trata de un registro de datos de pacientes con ETE basado en la práctica clínica habitual. La finalidad del mismo es la de proporcionar información en Internet a los facultativos que manejan pacientes con dicha enfermedad, especialmente en lo que se refiere al manejo de situaciones complejas o en las que existe poca experiencia y, de manera secundaria, aumentar el conocimiento que tenemos sobre sus factores de riesgo, evolución, diagnóstico y tratamiento .

El registro fue creado por un grupo español formado por médicos de varias especialidades; desde su inicio se han ido incorporando al proyecto hospitales de otras naciones. Actualmente participan 179 hospitales de 19 países (España, Francia, Italia, Argentina, Bélgica, Brasil, Canadá, Ecuador, República Checa, Alemania, Grecia, Israel, Macedonia, Polonia, Portugal, Eslovaquia, Suiza, EEUU y Venezuela) y facultativos de diversas especialidades (Medicina Interna, Neumología, Cardiología, Urgencias, Unidades de Críticos, Hematología, Cirugía vascular....) . El Hospital Virgen de la Luz de Cuenca ha participado de forma activa en este registro desde su creación.

Cada uno de los centros participantes cuenta con un representante que es responsable de la recogida y veracidad de los datos de los pacientes, con independencia de su especialidad médica y/o su adscripción a uno u otros servicios clínicos. Todos los representantes de los centros participantes forman

parte del Grupo de Estudio de RIETE. El registro cuenta también con un Consejo Directivo y un asesor en epidemiología y estadística que participa activamente en aquellas reuniones en las que se requiera su presencia. El coordinador principal es el Dr. Manuel Monreal Bosch (Servicio de Medicina Interna, Hospital Germans Trias i Pujol; Badalona, Barcelona). (Anexo 1. Centros participantes del registro RIETE al finalizar periodo de recogida de datos).

El registro y la página web de RIETE fueron creados en los años 2001–2002 y financiados mediante un patrocinio sin restricciones de Aventis España. La empresa no participa en el diseño de los estudios ni en la interpretación o publicación de los resultados. La sede administrativa está situada en Madrid (S&H Medical Service, C/ Espronceda 27, Entreplanta, 28003, Madrid).

El grupo RIETE ha publicado numerosos estudios en publicaciones nacionales e internacionales. (Anexo 2. Artículos originales publicados por el registro RIETE).

1.1 Recogida de datos en el registro RIETE

En el registro se introducen datos de pacientes diagnosticados de manera objetiva (por un método de imagen) de un episodio agudo de ETE. Los pacientes que cumplen un seguimiento de al menos tres meses se consideran “válidos” y sus datos pueden ser incluidos en los estudios del grupo. Se consideran “no válidos” aquellos pacientes que, o bien no han cumplido un seguimiento mínimo de tres meses, o bien les falta algún dato considerado crítico para el estudio. Las variables recogidas en la base de datos incluyen características clínicas de los pacientes, tanto en relación con el episodio como con cualquier otra condición coexistente o previa relevante para la caracterización de la ETE; datos antropométricos, técnicas de diagnóstico de la enfermedad, tratamiento administrado y evolución. Las variables evolutivas principales que se registran en RIETE son las recidivas tromboembólicas (confirmadas por métodos de imagen), las hemorragias y la muerte.

La identidad del paciente es confidencial y se sustituye por un número asignado por el centro coordinador. Una vez recogidos los datos se introducen en un dominio web seguro, al que se accede con un nombre de usuario y una contraseña de seguridad. Los formularios de recogida de datos han sido supervisados y aprobados por los Comités de Ética de cada centro.

La calidad de la información recogida es documentada y revisada; periódicamente se realizan auditorías externas. Además, RIETE cuenta con software de validación de entrada de datos y coordinadores dedicados a detectar errores en los datos introducidos.

Los datos recogidos están disponibles en tiempo real en la web del registro (www.riete.org), tanto para los médicos participantes como para todos aquellos facultativos con interés por la ETE.

La empresa coordinadora del registro RIETE facilita, a los investigadores que así lo soliciten, un volcado con los datos de los pacientes incluidos hasta ese momento en el registro, bajo un compromiso de publicación. Este volcado contiene datos sólo de los pacientes “válidos”. Los datos de los pacientes “no válidos” no se facilitan a los investigadores.

Para solicitar un volcado de datos al centro coordinador los investigadores deben participar activamente en el registro, enviando datos de pacientes consecutivos periódicamente. Como se ha mencionado anteriormente, el Servicio de Medicina Interna del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca colabora activamente en el registro RIETE desde su fundación.

2.- PACIENTES Y DISEÑO

2.1 Sujetos y fases del estudio

RIETE incluye pacientes diagnosticados de un episodio agudo de ETE, ya sea TVP y/o TEP, confirmada mediante tests objetivos (venografía, ecografía, resonancia magnética (RM) o pletismografía en el caso de TVP y angiografía, gammagrafía pulmonar o TAC helicoidal para TEP). Todos los pacientes incluidos dan su consentimiento, bien de forma verbal o escrita, según los requerimientos de los Comités de Ética locales. En RIETE no se recogen datos de pacientes que participan en ensayos clínicos.

Hasta diciembre de 2011, fueron incluidos en el registro 47.856 pacientes; de estos, no recibieron tratamiento anticoagulante o no completaron el periodo mínimo de seguimiento de tres meses 8.621 pacientes, que fueron excluidos del estudio. Así, se incluyeron finalmente los datos de los 39.235 pacientes que se consideraron “válidos” para el análisis.

El estudio se divide en dos fases secuenciales. En una primera fase se realizó el estudio descriptivo, el análisis univariante y el multivariante para desarrollar la escala de predicción. En una segunda fase se validó dicha escala con otro grupo diferente de pacientes.

Para la creación de la escala de predicción se solicitó un volcado de datos a RIETE que comprende el periodo desde Marzo de 2001 a Noviembre de 2008. Entonces había registrados 29.987 pacientes diagnosticados de un episodio agudo de ETE; de estos, 5.592 eran “no válidos”. Así, se utilizó como población para esta primera parte del estudio 24.395 pacientes consecutivos diagnosticados de ETE, anticoagulados y que completaron el seguimiento mínimo de tres meses.

Desde Diciembre de 2008 hasta Diciembre de 2011 se incluyeron en el registro RIETE 18.235 nuevos pacientes con diagnóstico de ETE aguda y que no habían sido incluidos en el periodo anterior. De estos, 3.029 eran “no válidos” y fueron excluidos del análisis por las mismas razones citadas anteriormente. Por lo tanto, la segunda población, necesaria para la validación de la escala de predicción, estaba constituida por 15.206 pacientes. En este último periodo de tiempo tuvo lugar la internacionalización de RIETE, de

manera que la mitad de los pacientes de este segundo volcado procedía de centros extranjeros.

2.2 Tratamiento y seguimiento clínico

Los pacientes recibieron tratamiento según el criterio de sus facultativos responsables (según la práctica clínica habitual en cada centro). En RIETE no se sigue ningún protocolo específico para el manejo de los pacientes. Todos los tratamientos empleados, ya fueran fármacos anticoagulantes o inserción de filtros de vena cava, fueron recogidos en la base de datos de forma sistemática, así como cualquier cambio en los mismos o en su dosificación.

Los pacientes fueron seguidos en la consulta durante al menos noventa días tras el diagnóstico, con una periodicidad variable según la práctica de cada centro y el criterio individual de cada facultativo. En cada visita a la consulta, se registraron las hemorragias, fueran graves o no, así como las recidivas tromboembólicas que se confirmaron con técnicas de imagen (ecografía, TAC, RM o gammagrafía) según requiriera el caso. Se registraron igualmente los fallecimientos, especificando en cada caso la causa del mismo, especialmente si se producen a consecuencia de un TEP o de una hemorragia.

El tiempo de seguimiento de los pacientes, en la mayoría de los casos del registro, superó los 3 meses. Sin embargo, en este trabajo sólo se recogieron los eventos que se produjeron durante los primeros 90 días desde el inicio del tratamiento. Cualquier evento posterior no fue tenido en cuenta a efectos de este estudio.

3. VARIABLES EVOLUTIVAS DEL ESTUDIO

3.1 La muerte por hemorragia

La variable evolutiva principal del estudio es la “muerte por hemorragia”, que se define como:

- Fallecimiento que acontece en los primeros 7 días tras un sangrado grave en ausencia de otra causa de muerte.
- La especificada como tal por el médico responsable.

3.2. La hemorragia grave

Otra variable evolutiva importante en este trabajo es la hemorragia grave. En RIETE se utiliza, básicamente, la definición de hemorragia grave de la ISTH⁹²:

- una hemorragia manifiesta que produce un descenso de ≥ 2 gr/dL de hemoglobina y/o que requiere transfusión de al menos dos concentrados de hematíes.
- una hemorragia cerebral, intraespinal, o retroperitoneal (dada las características especiales de la localización de dichos sangrados).
- una hemorragia que produce la muerte.

El resto de las hemorragias clínicamente relevantes como para ser registradas se consideran “no graves”.

En relación a los eventos hemorrágicos se recogen datos sobre: gravedad, localización, fecha en que ocurre el episodio, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA), INR, aclaramiento de creatinina y tipo de tratamiento anticoagulante en el momento del sangrado. El tratamiento

antiagregante en el momento de la hemorragia se ha introducido recientemente en el registro y fue recogido sólo en una parte de los pacientes de nuestro estudio.

3.3. *Recidivas, fallecimientos y otras variables estudiadas*

Otras variables evolutivas del estudio están relacionadas con las recidivas tromboembólicas y los fallecimientos por cualquier causa.

- Recidivas. Se define como recidiva tromboembólica cualquier nuevo episodio de ETE comprobado por un método de imagen. En el registro se recoge el tipo de recidiva (TVP, TEP o ambas) y la fecha en que ocurre el episodio.
- Fallecimientos. Se recoge tanto el episodio en sí como la fecha en que se produce. La causa de la muerte la adjudica directamente el médico responsable del paciente. De forma excepcional, los casos dudosos se revisan y la causa del fallecimiento es adjudicada por un Comité Directivo de RIETE.

En el momento del diagnóstico del episodio tromboembólico se recogen también datos relacionados con:

1. Edad y sexo del paciente.
2. Variables antropométricas: peso (en kilogramos) y talla (en centímetros).
3. Antecedentes clínicos:
 - a. Co-morbilidades: se recogen datos de enfermedades subyacentes como hipertensión arterial (HTA), diabetes

mellitus (DM), neumopatías, cardiopatías, hepatopatías, y alteraciones neurológicas y/o psiquiátricas que puedan afectar a la movilización del paciente.

- b. Episodio de hemorragia grave reciente (definida como aquella hemorragia grave que se ha producido en los 30 días previos al episodio tromboembólico).
- c. Tratamiento previo ambulatorio: se registran los tratamientos que el paciente estaba recibiendo previamente al diagnóstico, con especial interés en la toma de anticoagulantes, antiagregantes, corticosteroides, tratamientos hormonales y antipsicóticos.

4. Factores de riesgo para ETE:

- a. Cáncer activo: se define como aquel cáncer que ha sido recientemente diagnosticado o que en el momento del diagnóstico de la ETE está siendo tratado, ya sea con radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, tratamiento paliativo o una combinación de ambos. En RIETE se recoge cualquier proceso neoplásico, ya sea un tumor sólido o hematológico y el estadio de los mismos.
- b. Inmovilización reciente: se define como movilidad reducida, de forma absoluta o para ir al baño, durante al menos 4 días de duración y que ha ocurrido dentro de los 2 meses previos a la ETE.

- c. Cirugía previa reciente: se incluyen en esta variable las intervenciones quirúrgicas que han tenido lugar dentro de los 2 meses anteriores al evento tromboembólico.
- d. Historia previa de ETE. Este dato se recoge independientemente de la forma de presentación, del momento en el que ha acontecido y del tratamiento recibido.
- e. Estudio de trombofilia previo anormal: esta variable incluye aquellas alteraciones diagnosticadas con anterioridad al evento actual y que son firmemente conocidas como estados que predisponen a la aparición de eventos trombóticos.
- f. Viajes previos con inmovilización prolongada (aquellos de duración mayor de 6 horas).
- g. Tabaquismo: referido a si el paciente es fumador activo en el momento del diagnóstico.

5. Características de la ETE actual:

- a. Forma de presentación: como TEP, TVP o ambas.
- b. Localización anatómica: en el caso de la TVP, se recoge el lado afectado y si la trombosis es proximal (es decir, por encima del comienzo de la vena poplítea) o distal (por debajo de la vena poplítea) o afecta a las extremidades superiores.
- c. Situación clínica: parámetros básicos de la exploración física según el caso (tensión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno; signos locales como edema, enrojecimiento o varices).

d. Procedencia del paciente: se recoge también si el paciente desarrolla la enfermedad de forma ambulatoria o bien ha sido diagnosticado de ETE durante un ingreso hospitalario por otro motivo diferente.

6. Parámetros analíticos: se recogen los resultados de los análisis rutinarios en el momento del ingreso: hematimetría, coagulación, función renal y los relacionados con estados de trombofilia (proteína C, proteína S, homocisteína basal, antitrombina III, mutaciones del factor V de Leiden y de la protrombina 20210A y anticuerpos antifosfolípido) realizados durante el seguimiento a algunos pacientes.

a. “Anemia” se define en este estudio como hemoglobina <12 g/dL en mujeres y <13 g/dL en hombres.

b. “Trombopenia” se define como un recuento plaquetario $<100 \times 10^9/L$.

c. “Insuficiencia renal” se define como un aclaramiento de creatinina <30 ml/min.

d. Se considera un “Tiempo de protrombina alterado” cuando la actividad de protrombina es $<80\%$ o el INR $>1,2$.

7. Tratamientos administrados

El tratamiento administrado al paciente se recoge en las variables de RIETE que se exponen a continuación:

- a. Tratamiento inicial: fármacos que el paciente recibe inmediatamente tras el diagnóstico de la enfermedad y durante los diez primeros días; se anota el/los principio/s activo/s, las fechas de inicio y finalización y las dosis administradas, incluyendo los cambios en las mismas. Se registra tanto el empleo de anticoagulantes como de fibrinolíticos.
- b. Tratamiento a largo plazo: fármacos que recibe el paciente una vez estabilizado el episodio inicial y que se va a mantener durante su estancia hospitalaria y en el domicilio pasados los diez primeros días. Igual que en caso anterior, se anota el principio activo, la fechas de inicio y finalización del mismo, la dosis recibida y los cambios en la misma. En el caso de tratamiento con fármacos antivitamina K se recogen los controles de INR realizados a criterio del facultativo responsable.
- c. Filtro de vena cava: se especifica la fecha de inserción, el motivo y el tipo de filtro.

4.- ANÁLISIS DE LOS DATOS

4.1. La base de datos

La empresa S&H Medical proporciona a los centros que lo solicitan un volcado con los datos de los pacientes recogidos en el registro hasta ese momento. Se envían 2 archivos en formato compatible con el programa estadístico SPSS; uno de ellos contiene variables relativas al estado del

paciente en el momento del diagnóstico y variables evolutivas. El segundo archivo contiene datos sobre tratamientos, tanto inicial como a largo plazo, las dosis y las modificaciones a lo largo del tiempo.

Para realizar el análisis estadístico es necesario hacer en primer lugar un trabajo básico con los archivos recibidos: fusionar las bases de datos, filtrar los pacientes no anticoagulados, revisar posibles incoherencias en las variables, transformar variables y calcular otras nuevas. Este trabajo puede considerarse como una manipulación elemental de la base de datos que se realiza antes de cualquier análisis.

4.2. Análisis de las variables

- Descripción de la muestra

Las variables cuantitativas que presentan una distribución normal se presentan como media y desviación estándar (DS), y las restantes como mediana y rango intercuartílico (RIC). Algunas variables cuantitativas se han transformado en categóricas para facilitar su utilidad clínica y su incorporación a las escalas de predicción (por ejemplo, del valor numérico de la hemoglobina, se extrae la variable “presencia o no de anemia” que se ajusta además según el sexo). Los puntos de corte para establecer categorías se han escogido por su uso consolidado en publicaciones similares en la literatura médica o en la práctica clínica habitual (p.e. aclaramiento de 30 ml/min para definir la insuficiencia renal).

Las variables cualitativas se presentan en valores absolutos, porcentajes y, ocasionalmente, con el intervalo de confianza del 95% de la proporción.

- Factores de riesgo de muerte por hemorragia. Análisis univariante

Mediante análisis univariante se comparan las características basales (en el momento del diagnóstico de ETE) de los pacientes que fallecieron a causa de una hemorragia con las del resto del registro.

Para la comparación de variables cuantitativas se utiliza el test de Student si tienen una distribución normal y el test de Mann-Whitney para variables que no siguen una distribución normal.

Las variables categóricas se comparan mediante el test exacto de Fisher y para expresar las diferencias se presentan las odds ratio (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%)

Las curvas de supervivencia se realizan mediante el método de Kaplan-Meier.

- Factores de riesgo de muerte por hemorragia. Análisis multivariante

Por medio del análisis de regresión logística múltiple se han identificado las variables que se asocian de forma independiente con los principales eventos estudiados, controlando el efecto de otras co-variables de importancia pronóstica. Para cada una de ellas, se calculó el OR (ExpB).

Las variables introducidas en los modelos se eligen por nivel de significación $p < 0,20$ en el análisis univariante o bien por haber sido mencionada su asociación con la hemorragia grave o muerte por hemorragia en la literatura especializada^{108,96,110,124,113}. Se estudió específicamente la

interacción entre algunas variables para asegurar su independencia (por ejemplo anemia con sangrado grave reciente, insuficiencia renal y trombopenia).

Los tratamientos administrados a los pacientes no se han introducido en los modelos, puesto que:

- el objetivo del estudio era analizar variables presentes en el momento del diagnóstico.
- el tratamiento administrado está fuertemente condicionado por la valoración que cada facultativo hace del posible riesgo de recurrencia tromboembólica o la sospecha de una posible hemorragia. Por estas razones también se excluyó el filtro de la vena cava del análisis multivariante.

Una vez definido el modelo de regresión, se asignó a las variables independientes seleccionadas un valor proporcional al OR (ExpB) calculado por el programa estadístico. Los puntos asignados a cada variable en la escala de riesgo se obtuvieron redondeando aquel valor hacia el número entero más próximo. De esta manera, cada paciente del registro tiene una puntuación de riesgo que es la suma de los puntos asignados a las variables de la escala que le corresponden.

La precisión de la escala de riesgo se evaluó mediante el análisis de la curva ROC (Receiver Operating Characteristics)¹²⁸ en la que se introdujo como variable cuantitativa la puntuación de los pacientes y como variable cualitativa la muerte por hemorragia. Se calculó la correspondiente área bajo la curva (ABC) o “estadístico c”.

Como punto de corte ideal para clasificar las diferentes categorías de riesgo de muerte por hemorragia, se utilizó la puntuación que reunía mayor sensibilidad y especificidad combinadas.

- *Validez interna*

La validez interna de la escala pronóstica se comprobó mediante sistema de muestreos aleatorios o bootstrap (1.000 muestras aleatorias) y el intervalo de confianza mediante el método de sesgo corregido¹²⁹.

Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa estadístico SPSS 15.0 (versión 15, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

1.- POBLACIÓN TOTAL DEL ESTUDIO

1.1. Características de los pacientes

Desde Enero de 2001 hasta Diciembre de 2011 se incluyeron en el registro RIETE 47.905 pacientes diagnosticados de un episodio agudo de ETE. En este estudio se excluyeron 8.670 por diferentes motivos (ver Material y Métodos), por tanto se analizaron los datos de 39.235 enfermos anticoagulados.

La mediana de la edad del grupo (tabla 12), en el momento del diagnóstico, fue de 70 años y había una ligera menor proporción de hombres que de mujeres (49,1% vs. 50,9%). El 27,3% se encontraban hospitalizados por otros motivos cuando se diagnosticó la ETE, el 62,9% padecían alguna enfermedad concomitante (cardiopatía, broncopatía, hepatopatía u otra patología crónica) y el 2,1% había presentado alguna hemorragia grave en el último mes.

1.2. Formas de presentación y factores de riesgo (tabla 12)

En el 49,1% de los casos la presentación clínica de la ETE fue como TEP, asociado o no en ese momento a TVP. En 4.653 (11,9%) pacientes la forma de presentación fue como TVP distal.

La inmovilización por motivos no quirúrgicos fue el factor de riesgo más frecuente (24,4%), seguido del cáncer (21,8%; 9,3% si era metastásico) y la cirugía en los dos meses anteriores (11,5%). El 15,6% de los pacientes tenían antecedentes previos de ETE y el 2,2% alguna alteración protrombótica conocida, aunque sólo un 1,6% recibían tratamiento anticoagulante en el

momento de la ETE. El 0,7% (291 en total) de los pacientes corresponde a mujeres embarazadas. El 27,8% no presentaban ningún factor de riesgo (ETE idiopática).

1.3. Tratamientos administrados

La mayoría (n=35.429; 90,3%) de los pacientes fueron tratados durante el periodo inicial con HBPM, a dosis de $187,9 \pm 68$ UI/kg/día. Una pequeña proporción se trató con HNF (n=2.746; 7%) o con pentasacárido (n=510; 1,3%). Se administraron fármacos fibrinolíticos a 353 pacientes (0,9%). Tras el tratamiento inicial, la mayor parte de los enfermos (n= 27.543; 70,2%) fueron tratados con fármacos antivitaminas K y el 25,7% (10.083 enfermos) con HBPM. Fueron tratados de forma prolongada con pentasacárido o con HNF el 0,4% (157 pacientes) y el 0,2% (78 casos), respectivamente.

En el momento del diagnóstico, 71 pacientes (0,2%) tenían ya insertado un filtro de vena cava y a 828 (2,1%) se les implantó durante el periodo de seguimiento por diferentes motivos. El 45,5% de los filtros eran dispositivos recuperables y algo más de la mitad eran dispositivos permanentes. El 50% (n, 414) de los pacientes lo precisó en los siete primeros días tras el diagnóstico (mediana, 7 días; RIC 2–17). En 198 casos (24%) la indicación para la colocación fue la hemorragia durante el tratamiento, y en 173 (20,9%) la recidiva de ETE durante el tratamiento. A 169 pacientes (20,4%) se les insertó un filtro en la vena cava por necesitar una intervención quirúrgica durante el tratamiento anticoagulante y a 161 (19,4%) por presentar alto riesgo de sangrado según el criterio de sus facultativos.

1.4. Recidivas de la ETE

Durante los tres primeros meses de seguimiento se observaron 1.959 (5%) recidivas a pesar del tratamiento, el 56,3% en forma de TEP. De ellas, el 50% ocurrieron en los primeros 25 días de tratamiento.

Tabla 12. Principales características basales de los pacientes incluidos en el estudio. Población total del estudio, cohorte de derivación y cohorte de validación.

	TODOS N=39.235	Derivación N= 24.395	Validación N=15.206	p *
Características clínicas				
Sexo (Hombres)	19.248 (49,1%)	12.024 (49,4%)	7.393 (48,6%)	N.S
Edad >75 años	14.807 (37,7%)	9.232 (37,9%)	5.711 (37,6%)	N.S
Peso <70 kg	14.510 (37,0%)	9.030 (37,1%)	5.574 (36,7%)	N.S
Ingresados	10.704 (27,3%)	6.781 (27,8%)	4.056 (26,7%)	N.S
Otras patologías				
Cardiopatía crónica	2.454 (6,3%)	1.339 (5,5%)	1.084 (7,1%)	0,001
Broncopatía crónica	4.246 (10,8%)	2.462 (10,1%)	1.766 (11,6%)	0,000
Hemorragia grave reciente	838 (2,1%)	603 (2,5%)	319 (2,1%)	N.S
Factores de riesgo para ETE				
Cáncer	8.559 (21,8%)	5.063 (20,8%)	3.468 (22,8%)	0,004
Cáncer metastásico	3.645 (9,3%)	2.216 (9,1%)	1.425 (9,4%)	N.S
ETE previa	6.122 (15,6%)	3.814 (15,7%)	2.344 (15,4%)	N.S
Cirugía reciente	4.515 (11,5%)	3.037 (12,5%)	1.685 (11,1%)	N.S
Inmovilización	9.589 (24,4%)	6.191 (25,4%)	3.485 (22,9%)	0,000
Características de la ETE				
TEP	19.148 (48,8%)	11.506 (47,3%)	7.814 (51,4%)	0,001
TVP distal	4.653 (11,9%)	2.964 (12,2%)	1.731 (11,4%)	0,02
TVP bilateral	1.472 (3,8%)	888 (3,6%)	584 (3,8%)	N.S
TVP Ext. superiores	1.497 (3,8%)	827 (3,4%)	670 (4,4%)	0,000
Hallazgos de laboratorio				
Anemia	13.322 (34,0%)	8.015 (32,9%)	5.384 (35,4%)	0,000
Leucocitosis >11x10 ³ /mm ³	10.382 (26,5%)	6.912 (28,4%)	3.915 (25,7%)	0,003
Plaquetas <100x 10 ⁹ /L	940 (2,4%)	566 (2,3%)	380 (2,5%)	N.S
TP <80%	3.126 (8,0%)	1.628 (6,7%)	1.123 (7,4%)	0,000
CICr <30ml/min	3.103 (7,9%)	2.022 (8,3%)	1.129 (7,4%)	0,002

ETE: Enfermedad tromboembólica. **TEP** Tromboembolismo pulmonar.
TVP: Trombosis venosa profunda. **Ext. Superiores:** Extremidades superiores.
TP: Tiempo de protrombina. **CICr:** Aclaramiento de creatinina.

*Comparación entre las cohortes de derivación y validación.

1.5. Hemorragias durante el seguimiento

- Incidencia de hemorragias graves y mortales

Durante los 90 días de seguimiento, 1.729 pacientes (4,4%) sufrieron algún evento hemorrágico clínicamente relevante, de los cuales 811 (2,1%) fueron graves y 198 (0,5%) resultaron mortales. La proporción de hemorragias graves y de hemorragias mortales a lo largo de los años de inclusión de pacientes se presenta en la figura 1 y en la tabla 13.

Durante el intervalo 2001-2007, la incidencia de hemorragia grave se situó por encima del 2%. A partir de esta fecha, se apreció un descenso hasta el 1,7% en el 2008 (71 hemorragias graves en 4.293 pacientes) y el 1,5% en 2011 (19 hemorragias graves en 1.292 pacientes). También hubo una disminución en la incidencia de muertes a consecuencia de hemorragias, desde 0,8% en el 2001 a 0,2% en 2010 y 2011 (tabla 13).

Figura 1. Incidencia de hemorragias graves y muertes por hemorragia a lo largo del periodo de estudio.

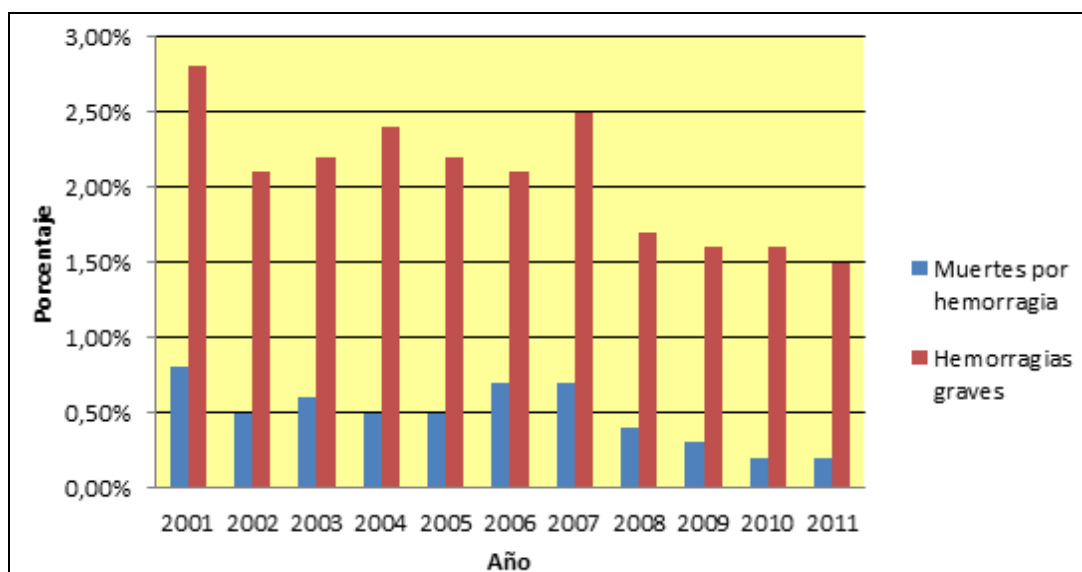


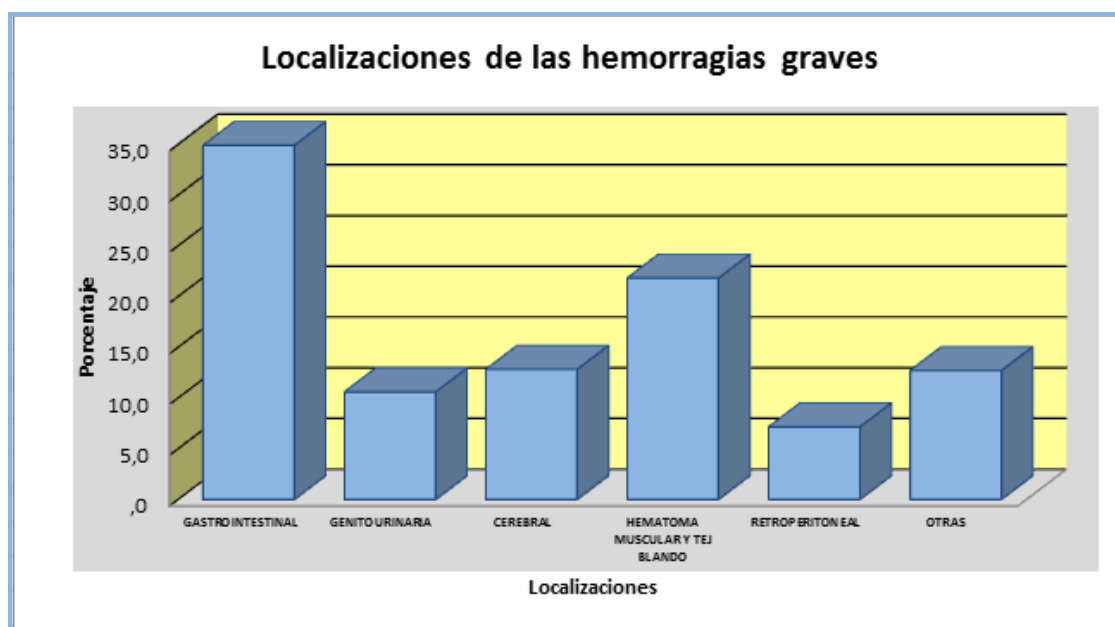
Tabla 13. Número total y proporción de hemorragias graves y hemorragias mortales a lo largo del periodo de estudio.

	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Muerte	23	14	21	19	19	32	30	17	14	7	2
N (%)	(0,8%)	(0,5%)	(0,6%)	(0,5%)	(0,5%)	(0,7%)	(0,7%)	(0,4%)	(0,3%)	(0,2%)	(0,2%)
Grave	77	66	79	90	78	95	103	71	72	60	19
N (%)	(2,8%)	(2,1%)	(2,2%)	(2,4%)	(2,2%)	(2,1%)	(2,5%)	(1,7%)	(1,6%)	(1,6%)	(1,5%)

- Hemorragias graves

De las 811 hemorragias graves que se observaron durante el estudio, 283 (34,9%) se produjeron a nivel gastrointestinal, seguidas de 177 (21,8%) hematomas graves musculares y de partes blandas (figura 2). La hemorragia intracraneal supuso el 12,8% (104 pacientes) y la genitourinaria el 10,6% (86 pacientes). El 7,2% (58 pacientes) de las hemorragias graves fueron hematomas retroperitoneales y el 12,7% (103 pacientes) se produjeron en localizaciones menos frecuentes y que incluyen, por ejemplo, la hemoptisis grave, el hemopericardio, el hemotórax grave, hemorragias retinianas y otras similares.

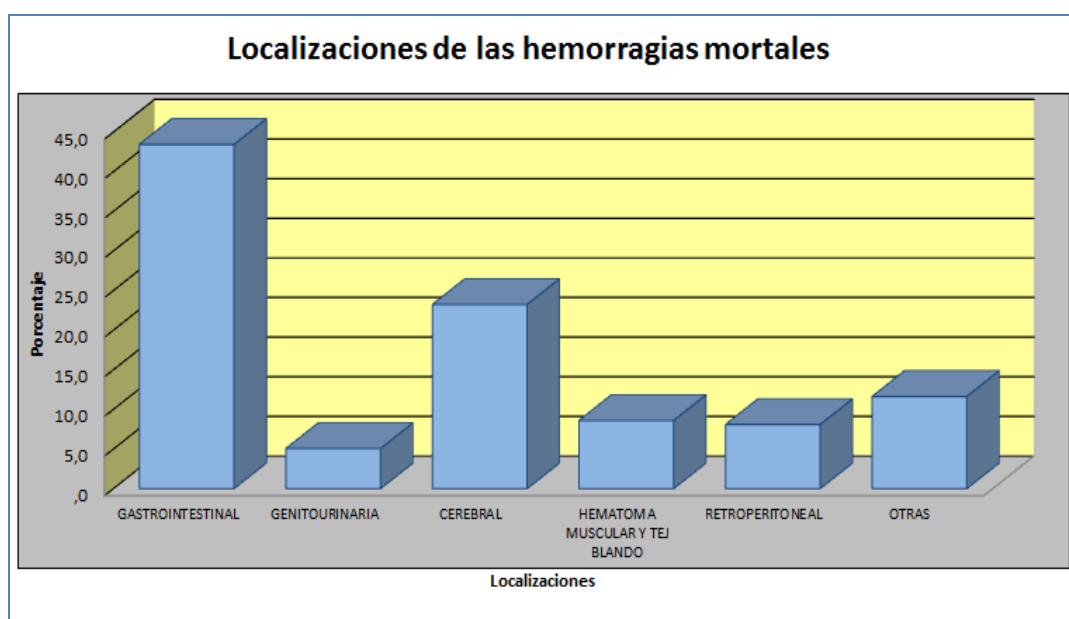
Figura 2. Localizaciones de todas las hemorragias graves durante los primeros 90 días de tratamiento.



- Hemorragias mortales

Durante el periodo de seguimiento, 198 pacientes fallecieron a consecuencia de una hemorragia. De ellas 86 (45,4%) tuvieron lugar a nivel del tracto gastrointestinal (figura 3), que fue la localización más frecuente. Se produjeron 46 (23,2%) hemorragias mortales intracraneales y 17 (8,6%) muertes por hematomas musculares y de tejidos blandos. El 8,1% (n, 16) de los pacientes fallecieron por sangrados retroperitoneales y el 11,6% (n, 23) por sangrados en otras localizaciones. La localización de la hemorragia que tuvo una mayor mortalidad fue la intracraneal (el 40% de los pacientes con hemorragias intracraneales fallecieron). La menor mortalidad se observó en los pacientes con hematomas (9,6%; excluidos los retroperitoneales) y hemorragias genitourinarias (11,6%).

Figura 3. Localizaciones de las hemorragias mortales en 90 días de seguimiento



- *Localización de las hemorragias graves y mortales*

En la figura 4 y la tabla 14 se representan las hemorragias graves y mortales según su localización durante el periodo de seguimiento.

Figura 4. Localizaciones de hemorragias graves y mortales durante 90 días de seguimiento.

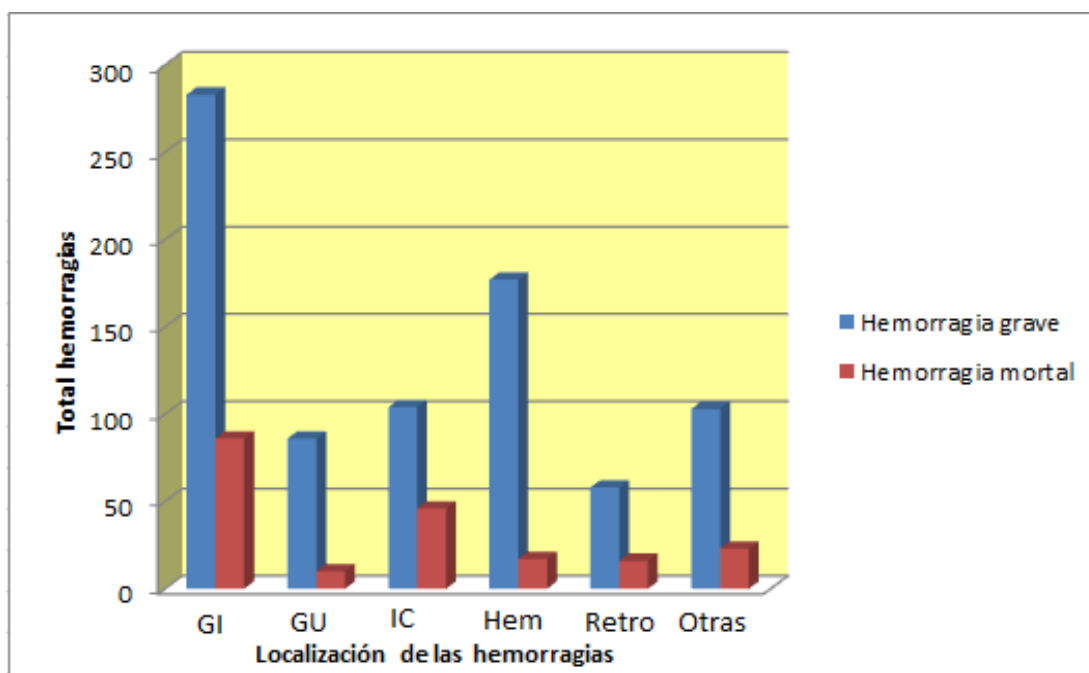


Tabla 14. Hemorragias graves y hemorragias mortales durante los 90 días de seguimiento.

	<i>GI</i>	<i>GU</i>	<i>IC</i>	<i>Hem</i>	<i>Retro</i>	<i>Otras</i>	<i>Total</i>
Graves, N (%)	283 (34,9%)	86 (10,6%)	104 (12,8%)	177 (21,8%)	58 (7,1%)	103 (12,7%)	811 (100%)
Mortales N (%)	86 (43,4%)	10 (5%)	46 (23,2%)	17 (8,6%)	16 (8,1%)	23 (11,6%)	198 (100%)

GI: Hemorragia gastrointestinal. **GU:** Hemorragia genitourinaria. **IC:** Hemorragia intracraneal
Hem: Hematoma muscular y tejidos blandos. **Retro:** Hematomas retroperitoneales.

- *Cronología de las hemorragias graves y mortales*

La incidencia acumulada de las hemorragias graves y de los fallecimientos por hemorragia se presenta en la figura 5. La línea es parabólica, y muestra un aumento llamativo de la incidencia en las primeras semanas, que se estabiliza posteriormente. La mayoría de las hemorragias graves (74%) y de las hemorragias fatales (75,8%) ocurren durante el primer mes de seguimiento. El 50% de las hemorragias, tanto graves como mortales, acontecen en los primeros 12 días desde el diagnóstico de la ETE (mediana de la hemorragia mortal, 12 días; RIC 6–31 días).

En la tabla 15 se detalla la cronología del desarrollo de hemorragias graves y mortales, según las localizaciones donde se origina el sangrado. Las hemorragias intracraneales y los fallecimientos por este motivo ocurren más tardíamente (mediana de hemorragia intracraneal, 21 días; RIC 6-51 días) que el resto de localizaciones de sangrados (mediana de hemorragias graves extracraneales, 11 días; RIC 5-30 días). El tiempo transcurrido desde que se inicia el sangrado hasta que se produce la muerte es muy breve en general (mediana 2 días; RIC 0-5 días). El 49,5% de los fallecimientos ocurren durante el primer día de hemorragia y el 83% en los primeros 7 días tras el inicio del sangrado. En el caso de las hemorragias genitourinarias, los fallecimientos ocurren más tardíamente (mediana, 7 días; RIC 3-10 días).

Figura 5. Incidencia acumulada de hemorragia grave y hemorragia mortal a lo largo de 90 días de seguimiento.

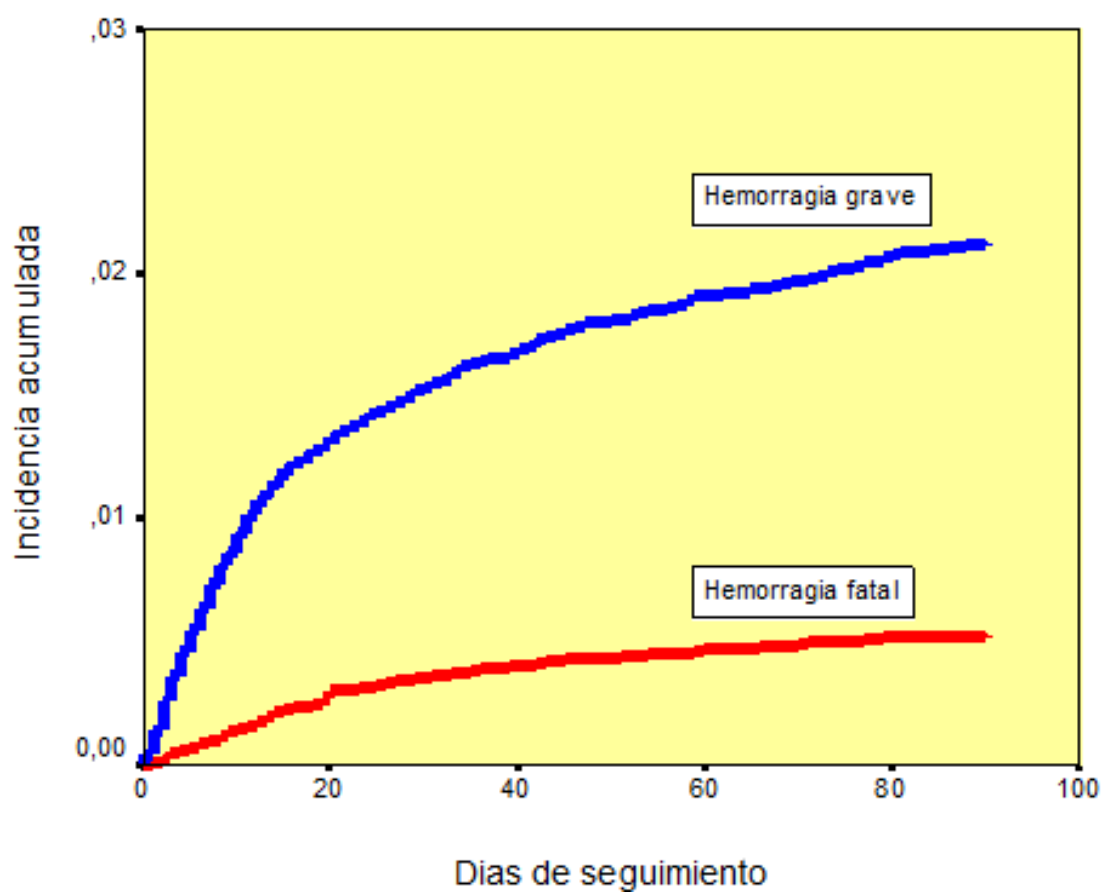


Tabla 15. Tiempo de seguimiento desde ETE hasta hemorragia grave y tiempo de seguimiento desde hemorragia a muerte, según las localizaciones donde se produce la hemorragia.

	Muerte por hemorragia N = 198	Hemorragia grave sin muerte N = 617	Total hemorragia grave N = 811
<i>Gastrointestinal, N (%)</i>	86 (43,4%)	199 (32,5%)	283 (35%)
ETE hasta hemorragia (días)*	10, 5-29	15, 5-36	12, 5-33
Hemorragia a muerte (días)*	2, 0-6		
<i>Intracraneal, N (%)</i>	46 (23,2%)	58 (9,4%)	104 (12,8%)
ETE hasta hemorragia (días)*	23, 10-50	21, 6-51	22, 8-50
Hemorragia a muerte (días)*	1, 0-2		
<i>Genitourinaria, N (%)</i>	10 (5%)	77 (12,5%)	86 (10,6%)
ETE hasta hemorragia (días)*	13, 6-23	15, 4-42	14, 4-34
Hemorragia a muerte (días)*	7, 3-10		
<i>Hematoma, N (%)</i>	17 (8,6%)	160 (25,9%)	177 (21,8%)
ETE hasta hemorragia (días)*	10, 7-21	10, 4-21	10, 5-20
Hemorragia a muerte (días)*	2, 1-12		
<i>Retroperitoneal, N (%)</i>	16 (8,1%)	42 (6,8%)	58 (7,1%)
ETE hasta hemorragia(días)	6, 3-17	11, 6-24	10, 5-20
Hemorragia a muerte (días)	1, 0-4		
<i>Otras, N (%)</i>	23 (11,6%)	81 (13,1%)	103 (12,7%)
ETE hasta hemorragia (días)*	20, 6-45	12, 5-38	14, 5-42
Hemorragia a muerte (días)*	1, 0-3		
<i>TOTAL, N (%)</i>	198 (100%)	617 (100%)	811 (100%)
ETE hasta hemorragia (días)*	12, 6-31	12, 5-33	12, 5-33
Hemorragia a muerte (días)*	2, 0-5		

* Mediana, Rango Intercuartílico.

Hematoma: incluye piel, musculo y tejidos blandos, excluido el retroperitoneal.

ETE: Enfermedad tromboembólica.

1.6. Características de los pacientes fallecidos por hemorragia.

La tabla 16 resume las principales características de los pacientes fallecidos por hemorragia de forma comparativa con el resto de los incluidos en el estudio. En general, los fallecidos a consecuencia de una hemorragia eran algo más mayores (media de edad, 74,9 años vs. 65,6 años) y había mayor proporción de pacientes con bajo peso, antecedentes de cardiopatía y de hemorragia grave reciente. En cuanto a los factores de riesgo, el antecedente de cáncer, especialmente el metastásico y la inmovilización fueron significativamente más prevalentes en el grupo de los fallecidos, que también presentaba mayor proporción de alteraciones analíticas en el momento del diagnóstico de la ETE (leucocitosis, anemia, trombopenia, alteración del tiempo de protrombina e insuficiencia renal). Al contrario, la presentación de la ETE como TVP distal y el antecedente de una ETE anterior fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que sobrevivieron.

Tabla 16. Características basales de los fallecidos por hemorragia y del resto de los pacientes diagnosticados de ETE durante 90 días.

	Muertos por hemorragia	No muertos por hemorragia	OR (IC)	p
Pacientes, N	198	39.035		
Características clínicas				
Sexo (varones)	105 (53%)	19.155 (49,1%)	1,09 (0,82–1,44)	N.S
Edad >75 años	114 (57,6%)	14.693 (37,6%)	2,25 (1,70–2,98)	<0,0001
Peso <70 kg	108 (54,5%)	14.402 (36,9%)	2,05 (1,55–2,72)	<0,0001
Ingresados	66 (33,3%)	10.638 (27,2%)	0,75 (0,56–1,01)	N.S
Otras patologías				
Broncopatía crónica	25 (12,6%)	4.221 (10,8%)	1,43 (0,83–2,46)	N.S
Cardiopatía crónica	21 (10,6%)	2.433 (6,2%)	2,06 (1,12–3,56)	0,014
Hemorragia grave reciente	14 (7,1%)	824 (2,2%)	3,49 (2,03–5,98)	<0,001
Factores de riesgo de ETE				
Inmovilización ≥4 días	80 (40,4%)	9.509 (24,4%)	2,10 (1,59–2,80)	<0,001
Cirugía reciente	19 (9,6%)	4.496 (11,5%)	0,82 (0,51–1,31)	N.S
Cáncer	99 (50%)	8.460 (21,7%)	3,59 (2,71–4,73)	<0,001
Cáncer metastásico	70 (35,3%)	3.572 (9,1%)	5,42 (4,04–7,27)	<0,001
ETE previa	19 (9,6%)	6.103 (15,6%)	0,58 (0,36–0,92)	N.S
Hallazgos de laboratorio				
Anemia	121 (61,1%)	13.201 (33,8%)	3,07 (2,31–4,10)	<0,0001
Leucocitosis >11x10 ³ /mm ³	87 (43,9%)	10.295 (26,4%)	2,19 (1,65–2,90)	<0,0001
Plaquetas <100 x 10 ⁹ /L	19 (9,6%)	921 (2,4%)	4,40 (2,72–7,08)	<0,0001
TP alterado	45 (22,7%)	3.081 (7,9%)	3,43 (2,46–4,80)	<0,001
ClCr <30 ml/min	52 (26,3%)	3.051 (7,8%)	4,20 (3,05–5,78)	<0,0001
Características de la ETE				
TEP	102 (51,5%)	19.046 (48,8%)	1,12 (0,84–1,48)	N.S
TVP bilateral	17 (8,6%)	1.455 (3,7%)	2,42 (1,48–4,00)	0,002
TVP distal	7 (3,5%)	4.646 (11,9%)	0,27 (0,13–0,58)	<0,001
TV Ext Superiores	12 (6,1%)	1.485 (3,8%)	1,63 (0,91–2,93)	N.S
Tratamiento inicial				
Fibrinolíticos	5 (2,5%)	356 (0,9%)	2,81(1,15–6,88)	0,037
HBPM	177 (89,4%)	35.269 (90,3%)	1,11 (0,71–1,174)	N.S
HNF	14 (7,1%)	2.729 (7%)	0,99 (0,57–1,70)	N.S
Tratamiento a largo plazo				
HBPM	61 (30,8%)	10.017 (25,7%)	1,29 (0,95–1,75)	N.S
Antagonistas vitamina K	55 (27,8%)	27.486 (70,4%)	0,16 (0,12–0,22)	<0,001
Filtro vena cava	12 (6,1%)	887 (2,3%)	2,75 (1,54–4,91)	0,002

ETE: Enfermedad tromboembólica. **TP:** Tiempo de protrombina. **ClCr:** Aclaramiento de creatinina. **TVP:** Trombosis venosa profunda. **TV Ext Superiores:** Trombosis venosa en extremidades superiores. **TEP:** Tromboembolismo pulmonar. **HBPM:** Heparina de bajo peso molecular. **HNF:** Heparina No fraccionada. **OR:** Odds ratio. **IC:** Intervalo de confianza

De los 198 pacientes fallecidos a consecuencia de una hemorragia, en el momento del sangrado 130 (65,6%) se encontraban en tratamiento con HBPM, 55 (27,8%) con fármacos antivitaminas K; 8 (4%) con HNF y 5 (2,5%) habían sido tratados con fibrinolíticos. La dosis de HBPM administrada era de 189 ± 72 UI/día en los pacientes fallecidos vs. 188 ± 68 UI/día en el resto de los pacientes ($p=N.S$).

Se colocaron filtros en la vena cava a 12 pacientes que finalmente fallecieron. La inserción se realizó de forma precoz, con una mediana de 5 días tras el diagnóstico de ETE (RIC, 1-7 días). El principal motivo de la inserción de los filtros fue el riesgo aumentado de hemorragia, según la valoración de su médico, seguido por la aparición de hemorragias durante el tratamiento (33% y 25% de los casos, respectivamente). Otros motivos fueron la necesidad de cirugía o la recidiva tromboembólica a pesar del tratamiento.

2.- CONSTRUCCIÓN DE LA ESCALA DE PREDICCIÓN

2.1 La cohorte de derivación, características

Para construir la escala de predicción se utilizó el primer volcado con datos de 24.395 pacientes (87% del total de pacientes de RIETE en ese momento).

Las características generales de este grupo fueron similares a las de la población total estudiada, presentada anteriormente (tabla 12).

Recibieron terapia inicial con HBPM 22.190 (91%) pacientes, con una dosis media de 193 ± 67 UI/kg/día. Fueron tratados con HNF 1.838 (7,5%) pacientes, 236 (1%) con fibrinolíticos y 86 (0,3%) recibieron otras terapias.

El tratamiento inicial se continuó posteriormente con fármacos antivitamina K en 17.072 (70%) casos y HBPM en 6.111 (25%). Un 5% (1.212 pacientes) fallecieron durante el tratamiento inicial no llegando a recibir otro fármaco a largo plazo.

2.2 Hemorragias durante el seguimiento

Durante el periodo de seguimiento 546 pacientes desarrollaron una hemorragia grave (2,24%; IC 95% 2,04–2,42%). De estos, 135 (0,5% del total) fallecieron a consecuencia de la hemorragia.

- *Cronología y localización de las hemorragias*

La cronología de las hemorragias graves y de las muertes por sangrado fue similar a lo descrito para la población completa del estudio (tabla 12). Los días transcurridos desde el diagnóstico de la ETE hasta el desarrollo de la hemorragia grave y la muerte por hemorragia en esta cohorte de derivación se detallan en las tablas 17, 18 y en la figura 6. La mayor parte de las hemorragias graves (74%) tuvo lugar también durante los primeros 30 días de tratamiento (mediana, 12 días; RIC 5-30 días). La mayor parte de los fallecimientos (76%) se produjeron durante los primeros 30 días de tratamiento (mediana, 13 días; RIC 6-31 días) (figura 6).

En el momento del sangrado, 92 de los 135 pacientes que finalmente fallecieron (68%) estaban en tratamiento con HBPM; 14 (19%) estaban recibiendo fármacos antivitaminas K, y 9 (7%) recibían tratamiento combinado con HBPM más antivitaminas K; sólo tres pacientes se encontraban en tratamiento con HNF.

Figura 6. Incidencia acumulada de hemorragia grave y muerte por hemorragia en 90 días de seguimiento.

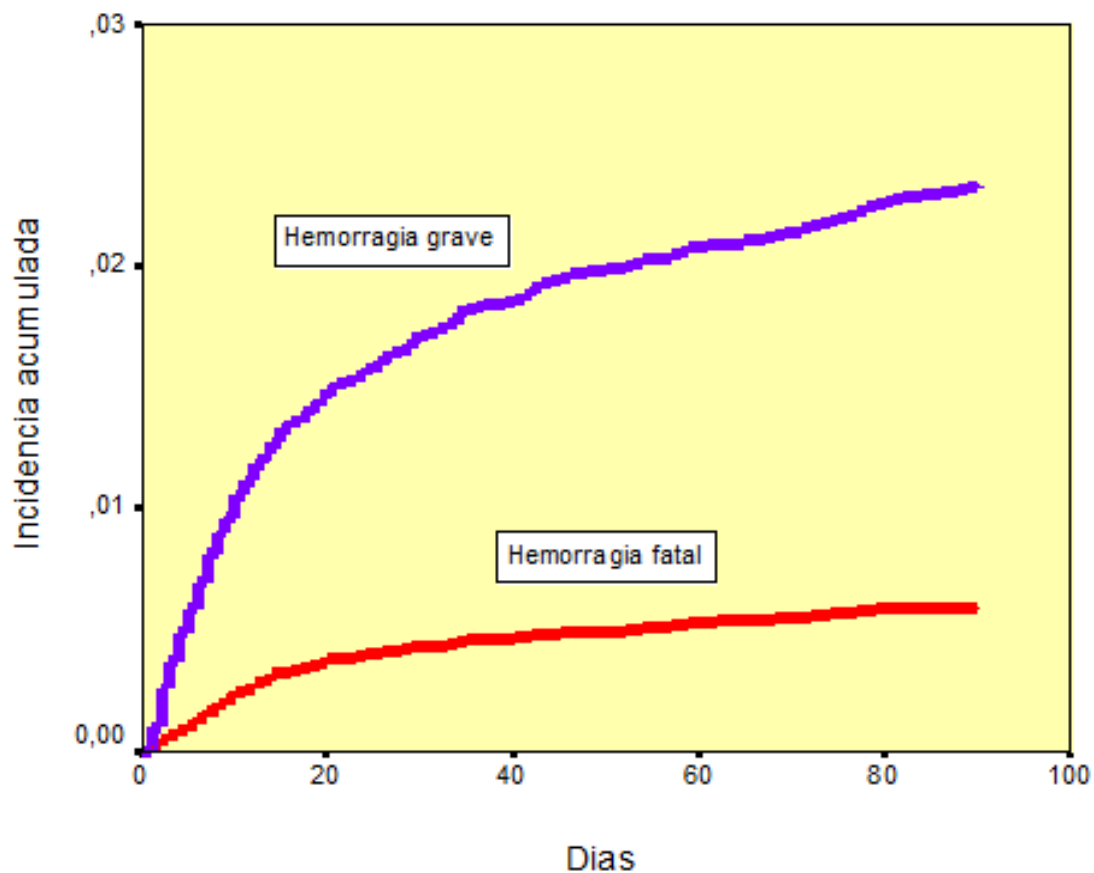


Tabla 17. Días desde ETE hasta hemorragia grave y días desde ETE a muerte por hemorragia divididos en periodos de 20 días.

Días	<20	20-39	40-59	60-79	≥80
Total pacientes, N	24.351	23.486	23.027	22.736	22.508
Muerte por hemorragia, N (%)	74 (0,30%)	31 (0,13%)	16 (0,07%)	13 (0,06%)	1 (0,01%)
Hemorragia grave, N (%)	352 (1,45%)	90 (0,38%)	49 (0,21%)	38 (0,17%)	17 (0,08%)

Tabla 18. Tiempo de seguimiento desde ETE hasta hemorragia grave y tiempo de seguimiento desde inicio de la hemorragia a la muerte, según las localizaciones donde se produce la hemorragia.

	Muerte por hemorragia N = 135	Hemorragia grave sin muerte N = 411	Total hemorragia grave N = 546
<i>Gastrointestinal, N (%)</i>	<i>54 (40%)</i>	<i>140 (34%)</i>	<i>194 (36%)</i>
ETE hasta hemorragia (días)*	10, 6-25	12, 5-33	12, 5-29
Hemorragia a muerte (días)*	1, 0-4		
<i>Intracraneal, N (%)</i>	<i>34 (25%)</i>	<i>37 (9%)</i>	<i>71 (13%)</i>
ETE hasta hemorragia (días)*	20, 10-51	32, 7-68	23, 9-54
Hemorragia a muerte (días)*	1, 0-2		
<i>Genitourinaria, N (%)</i>	<i>7 (5,1%)</i>	<i>51 (12%)</i>	<i>58 (11%)</i>
ETE hasta hemorragia (días)*	11, 9-13	20, 4-48	13, 4-44
Hemorragia a muerte (días)*	7, 3-13		
<i>Hematoma, N (%)</i>	<i>22 (16%)</i>	<i>133 (32%)</i>	<i>155 (28%)</i>
ETE hasta hemorragia (días)*	9, 7-19	10, 4-18	10, 5-18
Hemorragia a muerte (días)*	3, 1-9		
<i>Otras, N (%)</i>	<i>18 (13%)</i>	<i>50 (12%)</i>	<i>68 (12%)</i>
ETE hasta hemorragia (días)*	22, 5-43	12, 4-32	12, 3-31
Hemorragia a muerte (días)*	1, 0-4		

* Mediana; rango intercuartílico (RIC)

Abreviaturas: ETE: Enfermedad tromboembólica

Algunos pacientes murieron tras un segundo episodio de sangrado

2.3 Factores de riesgo de muerte por hemorragia

- Análisis univariante

Las características basales (presentes en el momento del diagnóstico) de los pacientes que fallecieron a consecuencia de una hemorragia, comparadas con las del resto de los pacientes con ETE (que incluye tanto a los pacientes que no sangraron como a los que presentaron una hemorragia grave no fatal) se estudiaron mediante análisis univariante.

Las variables clínicas que se asociaron con muerte por hemorragia se representan en la tabla 19: la edad superior a 75 años, el menor peso corporal, la historia de sangrado grave reciente, de patología cardíaca crónica o de inmovilización reciente se relacionaron de forma significativa con el riesgo de fallecer por una hemorragia. Los pacientes con un cáncer activo presentaron mayor riesgo, pero éste era mucho más elevado si el cáncer se encontraba en estadio metastásico.

Los datos de laboratorio, al diagnóstico, que se asociaron con mayor riesgo de muerte por hemorragia fueron la insuficiencia renal, la trombopenia, la anemia, el tiempo de protrombina alargado y la leucocitosis.

En los pacientes que fallecieron fue menos frecuente la presentación de la ETE como TVP a nivel distal.

Tabla 19: Características clínicas basales de los pacientes que murieron por hemorragia y del resto de los pacientes diagnosticados de ETE.

	Muertos por hemorragia	No muertos por hemorragia	OR (IC 95%)	p
Pacientes, N	135	24.216		
Características clínicas				
Género (varones)	61 (45%)	11.976 (49%)	0,85 (0,60-1,20)	N.S.
Edad >75 años	84 (63%)	9.148 (38%)	2,71 (1,91-3,85)	<0,001
Peso <70 kg	69 (51%)	8.961 (37%)	1,78 (1,27-2,50)	0,001
Ingresados	43 (32%)	6.738 (28%)	1,20 (0,83-1,72)	N.S.
Otras patologías				
Broncopatía crónica	15 (11%)	2.447 (10%)	1,17 (0,67-2,01)	N.S.
Cardiopatía crónica	15 (11%)	1.324 (5,7%)	2,16 (1,26-3,71)	0,007
Hemorragia grave reciente	13 (9,6%)	590 (2,4%)	4,27 (2,40-7,60)	<0,001
Factores de riesgo para ETE				
Inmovilización ≥4 días	63 (47%)	6.128 (25%)	2,57 (1,83-3,60)	<0,001
Cirugía reciente	13 (9,6%)	3.024 (13%)	0,75 (0,42-1,2)	N.S.
Cáncer	58 (43%)	5.005 (21%)	2,87 (2,04-4,03)	<0,001
Cáncer metastásico	42 (31%)	2.174 (9%)	4,58 (3,17-6,61)	<0,001
ETE previa	15 (11%)	3.799 (16%)	0,67 (0,39-1,15)	N.S.
Hallazgos de laboratorio				
Anemia	77 (57%)	7.938 (33%)	2,72 (1,93-3,83)	<0,001
Leucocitos >11x10 ³ /mm ³	54 (39%)	6.874 (28%)	1,62 (1,15-2,29)	0,007
Plaquetas <100x10 ⁹ /L	11 (8,1%)	555 (2,3%)	3,78 (2,03-7,05)	<0,001
TP alterado	27 (20%)	1.601 (6,6%)	3,53 (2,31-5,40)	<0,001
CICr <30 mL/min	37 (27%)	1.985 (8,2%)	4,23 (2,89-6,19)	<0,001
Características de la ETE				
TEP sintomático	68 (50%)	11.438 (47%)	1,13 (0,81-1,59)	N.S.
TVP bilateral	9 (6,7%)	887 (3,7%)	1,88 (0,95-3,71)	N.S.
TVP distal	5 (3,7%)	2.959 (12%)	0,28 (0,11-0,68)	<0,001
TV Ext. Superiores	8 (5,8%)	828 (3,4%)	1,79 (0,79-3,68)	N.S.
Tratamiento inicial				
HBPM	126 (93%)	21.928 (91%)	1,31 (0,67-2,66)	N.S.
HNF	7 (5,2%)	1.831 (7,6%)	0,66 (0,28-1,45)	N.S.
Fibrinolíticos	2 (1,5%)	265 (1,1%)	1,33 (0,33-5,48)	N.S.
Tratamiento a largo plazo				
Antagonistas vitamina K	44 (33%)	17.030 (70%)	0,20 (0,14-0,29)	<0,001
HBPM	44 (33%)	6.068 (25%)	1,40 (0,96-2,04)	N.S.
Filtro de vena cava	10 (7,4%)	528 (2,2%)	3,51 (1,83-6,72)	0,001

ETE: Enfermedad tromboembólica. **TVP:** Trombosis venosa profunda. **TEP:** Tromboembolismo pulmonar. **Ext. Superiores:** extremidades superiores. **TP:** tiempo de protrombina. **CICr:** Aclaramiento de creatinina. **HBPM:** Heparina de bajo peso molecular. **HNF:** Heparina no fraccionada. **IC:** Intervalo de confianza. **OR:** Odds ratio

- *Análisis multivariante*

Nueve características presentes en el momento de diagnóstico de la ETE se asociaron de forma independiente con el riesgo de morir por una hemorragia (tabla 20): edad >75 años, historia de una hemorragia grave reciente, inmovilización previa mayor o igual a 4 días, concomitancia de cáncer metastásico, anemia, trombopenia, alteración del tiempo de protrombina, aclaramiento de creatinina <30 mL/min y presentación del cuadro tromboembólico como TVP distal. Todos estos factores también se asociaban con la muerte por hemorragia en el análisis univariante (tabla 2). Sin embargo hubo cuatro características que, si bien demostraban asociación con la hemorragia mortal en el análisis univariante, no resultaron ser factores predictores independientes en el análisis multivariante. Estas variables fueron (siempre al diagnóstico), el peso <70 kg, el cáncer no metastásico, la patología cardíaca crónica y la leucocitosis.

Tabla 20. Análisis multivariante.

	Odds ratio	IC 95%	Valor p	Puntos
Edad >75 años	2,16	1,49-3,16	<0,001	1
Cáncer metastásico	3,80	2,56-5,64	<0,001	2
Inmovilización ≥4 días	1,99	1,40-2,83	<0,001	1
Sangrado grave reciente	2,64	1,44-4,83	0,002	1,5
Alteración TP	2,09	1,34-3,26	0,001	1
CICr <30mL/min	2,27	1,49-3,44	<0,001	1
Plaquetas <100 x10 ⁹ /L	2,23	1,16-4,29	0,016	1
Anemia	1,54	1,07-2,22	0,021	1
TVP distal	0,39	0,16-0,95	0,038	-1

Abreviaturas: **TVP:** Trombosis Venosa Profunda.

CICr: Aclaramiento de Creatinina

TP: Tiempo de Protrombina

IC: Intervalo de confianza

2.4. Desarrollo de la escala de predicción

- Puntuaciones de la escala

Conocidas las variables predictoras de muerte por hemorragia, se asignó una puntuación a cada una de ellas en relación a su OR (tabla 20): al cáncer metastásico se le asignaron 2 puntos; a la hemorragia grave reciente, se le asignó 1,5 puntos; a la TVP distal se le asignó -1 puntos, y al resto de variables (edad >75 años, inmovilización reciente >4 días, anemia, aclaramiento de creatinina <30 mL/min, alteración del tiempo de protrombina y plaquetas <100 x10⁹/L) se les asignó un punto a cada una. Así se obtuvo una escala con nueve parámetros y un valor determinado para cada una de ellos acorde con su asociación con la muerte por hemorragia.

Al aplicar esta escala a cada paciente se obtiene una puntuación individual que es el resultado de la suma de los valores asignados a cada variable predictora. Esta puntuación puede variar desde -1 hasta 9,5 (tabla 4). Si se clasifica a los pacientes en categorías según las puntuaciones obtenidas en la escala de predicción, la proporción de pacientes en cada una se reduce en sentido inverso a la puntuación. Así, en las categorías de menor riesgo (-1 á 0 puntos) se encuadran casi un 35% de los pacientes no fallecidos por hemorragia y un 4,4% de los que fallecieron. Sólo un 0,04% de los no fallecidos y un 2,2% de los que presentaron una hemorragia mortal obtuvieron puntuaciones entre 7 y 9,5 en la escala.

En sentido contrario, la incidencia de hemorragia mortal aumenta según lo hace la puntuación de los pacientes en la escala de riesgo (tabla 21). Esta incidencia oscila entre 0,07% y 33,3% entre la mínima y la máxima puntuación.

Se puede simplificar la escala estableciendo 3 categorías de riesgo según las puntuaciones obtenidas por los pacientes (tabla 21).

- Puntuación <1,5 (64% de los pacientes). La incidencia de fallecimientos por hemorragia es 0,16%. Este grupo se podría considerar como de bajo riesgo de muerte por hemorragia.
- Puntuación 1,5-4 (35% del total). La incidencia de muerte por hemorragia en este grupo es 1,06% y se puede considerar de riesgo moderado.
- Una puntuación en la escala >4 puntos (2,2% de los incluidos en el estudio) se considera como de alto riesgo. La incidencia de hemorragia mortal en esta categoría es 4,24%.

Tabla 21. Clasificación de todos los pacientes con ETE en categorías de riesgo tras aplicar la escala de predicción. Incidencia de muerte por hemorragia en cada categoría de riesgo.

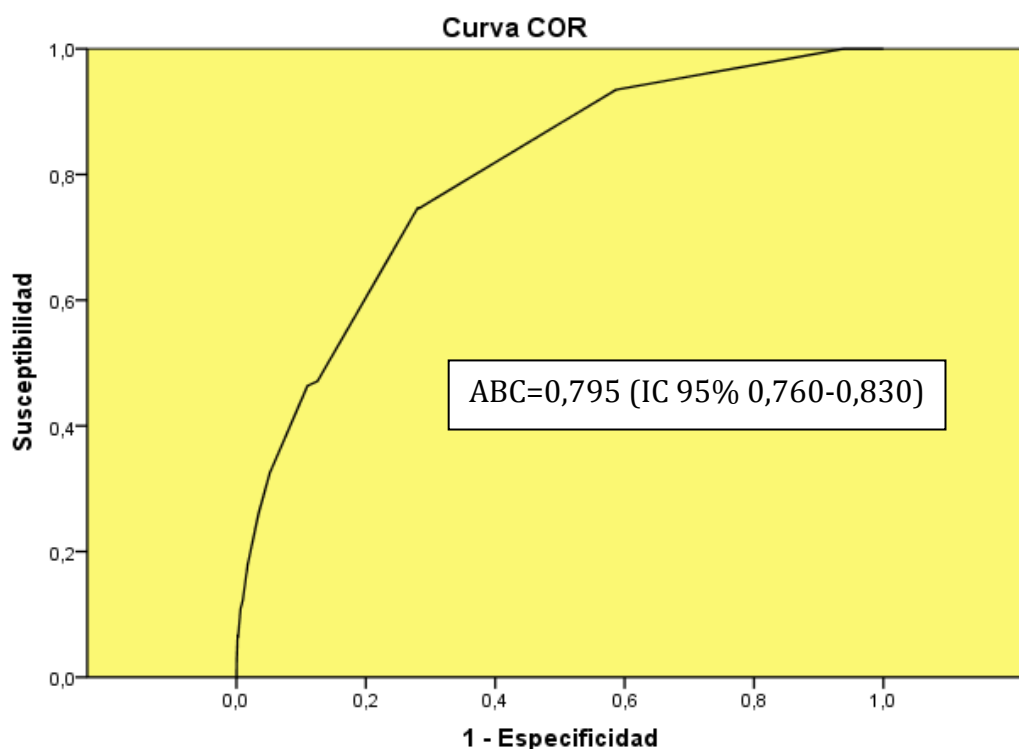
PUNTOS	Pacientes totales, 24.351 N (%)	Muertos por hemorragia, 135 N (%)	Muerte por hemorragia por categoría de riesgo N (%)
-1- -0,99	8.450 (34,7%)	6 (4,44%)	0,07%
0-0,99	7.128 (29,3%)	19 (14,1%)	0,27%
1-1,99	4.392 (18,0%)	35 (25,9%)	0,80%
2-2,99	2.663 (10,9%)	29 (21,5%)	1,09%
3-3,99	1.176 (4,83%)	23 (17,0%)	1,96%
4-4,99	393 (1,61%)	10 (7,41%)	2,54%
5-5,99	111 (0,5%)	8 (5,93%)	7,21%
6-6,99	29 (0,12%)	2 (1,48%)	6,90%
7-9,5	9 (0,04)	3 (2,22%)	33,3%
Bajo riesgo (<1,5)	15.578 (64,0%)	25 (18,5%)	0,16%
Riesgo intermedio (1,5-4)	8.231 (33,8%)	87 (64,4%)	1,06%
Alto riesgo (>4)	542 (2,22%)	23 (17,0%)	4,24%

La razón de verosimilitud positiva para la categoría de bajo riesgo fue 0,29 (IC 95%, 0,20-0,41); para la categoría de riesgo moderado 1,92 (IC 95%, 1,69-2,17) y para la de alto riesgo 7,95 (IC 95%, 5,42-11,6).

- *Precisión de la escala*

El área bajo la curva (ABC) ROC para “muerte por hemorragia” con las puntuaciones de la escala es 0,795 (IC 95% 0,760-0,830) (figura 7).

Figura 7. Precisión de la escala de predicción de muerte por hemorragia en los primeros 90 días de tratamiento anticoagulante por ETE.



La tabla 22 detalla los fallecimientos por hemorragia clasificados según las localizaciones donde se produce el sangrado y según las categorías de riesgo. La proporción de fallecimientos no se distribuye de forma homogénea en todas las localizaciones del sangrado grave: las hemorragias digestivas, genitourinarias y las de localización menos frecuente tuvieron mayor mortalidad al aumentar la categoría de riesgo. Sin embargo, los hematomas y las hemorragias intracraneales mantenían una tendencia menos marcada.

Tabla 22. Fallecimientos por hemorragia según la localización de la misma y grupo de riesgo (nº total e incidencia según grupo de riesgo).

	Bajo riesgo 15.578 N (%)	Riesgo intermedio 8.231 N (%)	Alto riesgo 542 N (%)
<i>Digestiva</i>	5 (<0,1%)	31 (0,4%)	18 (3,3%)
<i>Genitourinaria</i>	1 (<0,1%)	5 (0,1%)	1 (0,2%)
<i>Hematoma</i>	4 (<0,1%)	18 (0,2 %)	0 (0%)
<i>Otras</i>	3 (<0,1%)	11 (0,1%)	4 (0,7%)
<i>Intracraneal</i>	12 (0,1%)	22 (0,3%)	0

La precisión de la escala de riesgo (tabla 23) es mayor para las hemorragias extracraneales que para las intracraneales. En particular, la mayor precisión se observa para las localizaciones genitourinarias y digestivas.

Tabla 23. Precisión de la escala de riesgo según las localizaciones donde se produce la hemorragia mortal.

	Área bajo la curva	IC 95%
Extracraneal	0,832	0,792-0,864
Digestiva	0,867	0,814-0,915
Genitourinaria	0,871	0,779-0,980
Hematoma	0,764	0,684-0,853
Intracraneal	0,682	0,602-0,761

- *Categorías de riesgo. Puntos de mayor poder discriminativo*

Los pacientes de alto riesgo (con puntuaciones >4 en la escala) presentaron una incidencia de muerte por hemorragia de 4,24%, muy superior a la incidencia media de 0,5% descrita para el conjunto de los 24.395 pacientes con ETE. La sensibilidad, especificidad, VPP, VPN e índices de verosimilitud positivos y negativo de este valor, para las diferentes localizaciones de las hemorragias mortales, se presentan en la tabla 24.

La puntuación de mayor poder discriminativo (mayor sensibilidad y especificidad combinadas) para clasificar a los pacientes según el riesgo de morir por una hemorragia fue 1,75. Por encima de este valor la probabilidad aumenta de forma significativa, de manera que el OR para cualquier hemorragia mortal es 7,96 (IC 95% 5,15-12,30). Por otro lado, el 81,5% (n, 110) de los fallecidos tenían más de 1,75 puntos. La sensibilidad, especificidad, VPP, VPN e índices de verosimilitud de este valor para las diferentes localizaciones de las hemorragias mortales se presentan en la tabla 24.

Tabla 24. Validez de los puntos de corte 1,75 y 4 de la escala de predicción para clasificar las categorías de alto y bajo riesgo.

	S	E	VPP	VPN	LR+	LR-
Puntuación 1,75 (mayor poder discriminativo)						
GI	90,7%	64,3%	0,6%	100%	2,51	0,15
GU	85,7%	64,2%	0,1%	100%	2,39	0,22
Hematoma	81,8%	64,2%	0,2%	100%	2,28	0,28
Otras	83,3%	64,2%	0,2%	100%	2,32	0,30
IC	64,7%	64,2%	0,3%	99,9%	1,81	0,55
Total	81,5%	64,4%	1,3%	99,8%	2,29	0,29
Puntuación >4 puntos (alto riesgo de muerte por hemorragia)						
GI	33,3%	97,8%	3,3%	99,8%	15,46	0,68
GU	14,3%	97,8%	0,2%	100%	6,43	0,88
Hematoma	0,0%	97,8%	0,0%	99,9%	-	-
Otras	13,8%	97,8%	0,7%	99,9%	6,24	0,88
IC	0,0%	97,8%	0,0%	99,9%	-	-
Totales	17%	97,9%	4,2%	99,5%	8,10	0,85

GI: Gastrointestinal. **GU:** Genitourinaria. **IC:** Intracraneal. **S:** Sensibilidad. **E:** especificidad. **VPP:** Valor Predictivo Positivo. **VPN:** Valor Predictivo Negativo. **LR+:** Índice de verosimilitud positivo. **LR-:** Índice de verosimilitud negativo

3.- VALIDACIÓN DE LA ESCALA DE PREDICCIÓN

3.1. La cohorte de validación. Características

Para validar la escala de predicción de muerte por hemorragia se utilizaron los datos de 15.206 pacientes incluidos en RIETE desde Enero de 2009 hasta Noviembre de 2011. Estos pacientes eran “válidos”, todos recibieron tratamiento anticoagulante y no habían sido incluidos en el estudio anterior.

En el 51,1% de los casos la forma de presentación de la ETE fue como TEP, con o sin TVP asociada. La mayor parte de los pacientes (89%) recibieron tratamiento inicial con HBPM, el 5,9% recibieron HNF, el 1,1% fármacos fibrinolíticos y en 2,5% de los pacientes se insertaron filtros de vena cava. En cuanto al tratamiento a largo plazo, el 68% de los pacientes recibieron fármacos antivitaminas K y el 26% fueron tratados con HBPM.

3.2. Hemorragias durante el seguimiento

De los 15.206 pacientes incluidos, 250 (1,64%) presentaron una hemorragia grave durante los tres primeros meses de tratamiento anticoagulante y 52 pacientes (0,34%) fallecieron a consecuencia de un sangrado en el mismo periodo. La incidencia de ambas hemorragias fue ligeramente inferior a la observada en la cohorte de derivación.

- *Cronología y localización de las hemorragias*

Las localizaciones anatómicas donde se produjeron las hemorragias graves y mortales se detallan en la tabla 25. La localización gastrointestinal fue la más frecuente tanto dentro del grupo de los sangrados graves (32,4%) como de los mortales (36,5%). Las hemorragias intracraneales fueron las que presentaron una mortalidad más elevada (43,7% de los pacientes con sangrado intracraneal fallecieron) y fue la segunda hemorragia mortal más frecuente (26,9%). Otros fallecimientos fueron producidos por hematomas de tejidos blandos y retroperitoneales (21,2%) y hemorragias genitourinarias (3,8%).

Tabla 25. Localizaciones de las hemorragias graves mortales y no mortales.

LOCALIZACIÓN	Hemorragia mortal, N (%) (n=52)	Hemorragia grave no mortal, N (%) (n=198)	Hemorragia grave, N (%) (n=250)
Gastrointestinal	19 (36,5%)	62 (31,1%)	81 (32,4%)
Intracraneal	14 (26,9%)	18 (9,1%)	32 (12,8%)
Genitourinaria	2 (3,8%)	26 (13,1%)	28 (11,2%)
Hematomas	11 (21,2%)	65 (32,8%)	76 (30,4%)
Otras	6 (11,5%)	27 (13,6%)	33 (13,2%)

La cronología de las hemorragias graves y mortales, en general, se detalla en la tabla 26 y en la figura 8. El desarrollo de estas complicaciones fue ligeramente más tardío que el observado en la cohorte de derivación (figura 6). La mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la ETE hasta la hemorragia grave es de 15 días (RIC 6-37) y desde el diagnóstico de ETE a la muerte por hemorragia de 24 días (RIC 10-50). El intervalo entre la hemorragia y la muerte fue de 3 días (RIC 2-4).

Cuando dividimos las hemorragias según la localización anatómica donde se originan, observamos que el tiempo transcurrido desde la ETE a la hemorragia intracraneal (tabla 27) es el más prolongado (mediana, 30 días; RIC 6-46) junto a otras localizaciones menos frecuentes de sangrado (mediana, 36 días; RIC 10-58). Entre la hemorragia y la muerte, el intervalo de tiempo más prolongado fue el de la hemorragia genitourinaria (mediana 5 días; RIC 4-6).

Figura 8. Incidencia acumulada de hemorragias graves y mortales en 90 días de seguimiento

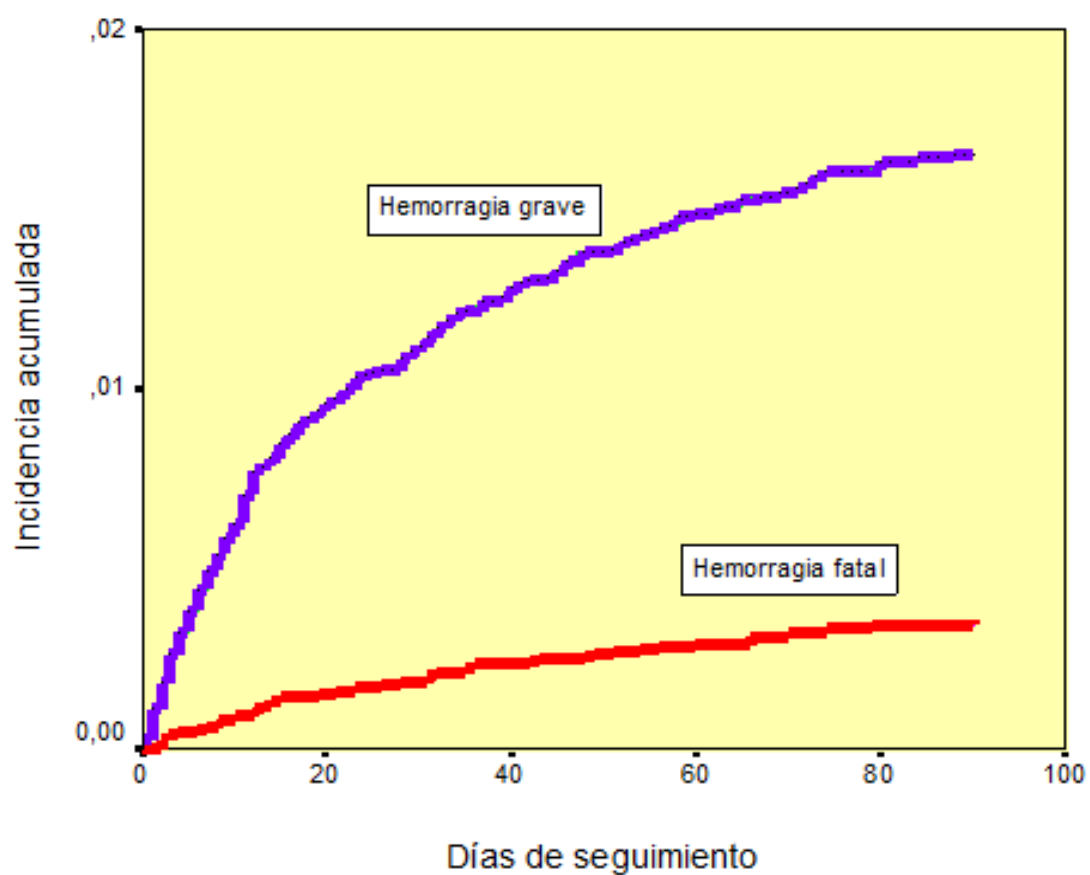


Tabla 26. Días desde ETE hasta hemorragia grave o muerte por hemorragia divididos en periodos de 20 días.

Días	<20	20-39	40-59	60-79	≥80
Total pacientes, N	14.724	14.429	14.258	14.098	14.025
Muerte por hemorragia, N (%)	23 (44,2%)	12 (23,1%)	7 (13,5%)	9 (17,3%)	1 (1,9%)
Hemorragia grave, N (%)	142 (56,8%)	48 (19,2%)	34 (13,6%)	20 (8%)	6 (2,4%)

Tabla 27. Días transcurridos desde el diagnóstico de ETE a los episodios de hemorragia grave y a muerte por hemorragia según las localizaciones donde se producen los sangrados.

	Muerte por hemorragia N = 52	Hemorragia grave sin muerte, N = 198	Total Hemorragia grave N = 250
<i>Gastrointestinal, N (%)</i>	19 (37%)	62 (31%)	81 (32%)
ETE hasta hemorragia (días)*	21, 5-33	16, 5-45	17, 5-40
Hemorragia a muerte (días)*	1, 0-4		
<i>Intracraneal, N (%)</i>	14 (27%)	18 (9%)	32 (13%)
ETE hasta hemorragia (días)*	30, 10-50	17, 5-45	21, 6-46
Hemorragia a muerte (días)*	2, 0-4,5		
<i>Genitourinaria, N (%)</i>	2 (4%)	26 (13%)	28 (12%)
ETE hasta hemorragia (días)*	23, 22-24	13, 22-26	13, 22-26
Hemorragia a muerte (días)*	5, 4-6		
<i>Hematoma, N (%)</i>	11 (21%)	65 (33%)	76 (30%)
ETE hasta hemorragia (días)*	8, 3-23	11, 6-30	11, 6-29
Hemorragia a muerte (días)*	1, 0-4		
<i>Otras, N (%)</i>	6 (11%)	27 (14%)	33 (13%)
ETE hasta hemorragia (días)*	36, 10-58	31, 9-51	31, 9-52
Hemorragia a muerte (días)*	1, 0-7		

• Mediana, Rango Intercuartílico (RIC)

ETE: Enfermedad tromboembólica venosa

- *Características de los pacientes fallecidos por hemorragia*

Las principales características de los pacientes fallecidos por hemorragia comparativamente con el resto de la población del estudio están descritas en la tabla 28. No se encontraron diferencias en cuanto a sexo, edad o co-morbididades como broncopatía o cardiopatía crónica. Tampoco hubo diferencias en cuanto al antecedente de sangrado reciente o cirugía. Sin embargo, los pacientes que fallecieron presentaban con más frecuencia cáncer, en especial cáncer metastásico. La forma de presentación de la ETE como TVP bilateral fue más frecuente en el grupo de fallecidos. Los pacientes que fallecieron recibieron con más frecuencia tratamiento fibrinolítico y menos tratamientos a largo plazo con antivitamina K, probablemente por un mayor riesgo de sangrado o mayor incidencia de co-morbididades. No hubo diferencias en cuanto al resto de los tratamientos administrados.

Tabla 28. Características clínicas de los pacientes que murieron por hemorragia y del resto de los pacientes diagnosticados de ETE.

	Muertos por hemorragia	No muertos por hemorragia	Valor p
Pacientes, N	52	15.154	
Características clínicas			
Sexo (hombres)	26 (50%)	7.367 (49%)	N.S
Edad >75 años	24 (46%)	5.260 (35%)	N.S
Peso <70 kg	30 (58%)	5.544 (37%)	0,002
Ingresados	16 (32%)	4.040 (27,5%)	N.S
Otras patologías			
Broncopatía crónica	7 (14%)	1.759 (12%)	N.S
Cardiopatía crónica	5 (9,6%)	1.079 (7,1%)	N.S
Hemorragia grave reciente	2 (3,8%)	316 (2,1%)	N.S
Factores de riesgo para ETE			
Inmovilización reciente >4 días	15 (29%)	3.470 (23%)	N.S
Cirugía reciente	5 (9,6%)	1.680 (11%)	N.S
Cáncer	29 (56%)	3.439 (23%)	<0,001
Cáncer metastásico	20 (39%)	1.405 (9,3%)	<0,001
ETE previa	3 (5,8%)	2.341 (15%)	N.S
Parámetros analíticos			
Anemia	32 (62%)	5.232 (55%)	<0,001
Leucocitosis $>11 \times 10^3 / \text{mm}^3$	25 (48,1%)	3.890 (25,7%)	<0,001
Trombopenia $<100 \times 10^9 / \text{L}$	6 (12%)	374 (2,5%)	0,002
TP alterado	9 (17%)	1.114 (7,4%)	0,013
CICr $<30 \text{ mL/min}$	10 (19%)	1.119 (7,4%)	0,004
Características de la ETE			
TEP sintomático	32 (62%)	7.782 (51%)	N.S
TVP bilateral	6 (12%)	578 (3,8%)	0,01
TVP distal	3 (5,8%)	1.728 (11%)	N.S
TV Ext Superiores	4 (7,7%)	666 (4,4%)	N.S
Tratamiento inicial			
HBPM	45 (88%)	13.550 (89%)	N.S
HNF	3 (5,9%)	887 (5,9%)	N.S
Trombolíticos	3 (5,9%)	158 (1,0%)	0,02
Tratamiento a largo plazo			
HBPM	17 (33%)	3.994 (26%)	N.S
Antagonistas vitamina K	13 (25%)	10.358 (68%)	<0,001
Filtro de vena cava	1 (1,9%)	372 (2,5%)	N.S

HBPM: Heparina de Bajo peso molecular. **HNF;** Heparina no fraccionada. **TEP:** Tromboembolismo pulmonar. **TVP:** Trombosis venosa profunda. **CICr:** Aclaramiento de creatinina. **TP:** Tiempo de protrombina. **N.S:** No diferencias estadísticamente significativas

3.3. Aplicación de la escala de predicción de muerte por hemorragia

La tabla 29 recoge los principales datos relacionados con la aplicación de la escala de riesgo a esta nueva cohorte de pacientes. Globalmente, se comprueba que el riesgo de fallecer a consecuencia de una hemorragia aumenta de forma paralela a la puntuación obtenida en la escala.

Obtuvieron una puntuación total <1,5 puntos 9.748 pacientes (64,1% del total) de los cuales fallecieron a consecuencia de una hemorragia sólo 10 (0,10%). Fueron clasificados como de riesgo intermedio de muerte por hemorragia 5.111 pacientes (33,6% del total) por presentar una puntuación en la escala entre 1,5 y 4 puntos; de ellos, fallecieron 37 (0,72%). Finalmente, 347 (2,28%) pacientes tuvieron una puntuación >4 puntos. La proporción de fallecimientos en este grupo fue del 1,44% (tabla 29).

Tabla 29. Clasificación de todos los pacientes con ETE en categorías de riesgo tras aplicar la escala de predicción. Incidencia de muerte por hemorragia en cada categoría de riesgo.

Puntuación	Todos 15.206 N (%)	Muertos por hemorragia, 52 N (%)	Muerte por hemorragia por categoría de riesgo N (%)
-1--0,99	667 (4,4)	0 (0)	0
0-0,99	4.646 (30,6)	2 (3,8)	0,04
1-1,99	4.465 (29,4)	8 (15,4)	0,18
2-2,99	2.774 (18,2)	15 (28,9)	0,54
3-3,99	1.664 (10,9)	13 (25)	0,78
4-4,99	704 (4,6)	11 (21,2)	1,56
5-5,99	229 (1,5)	3 (5,8)	1,31
6-6,99	49 (0,3)	0 (0)	0
7-7,99	7 (0,05)	0 (0)	0
8-9,5	1 (0,007)	0 (0)	0
Bajo riesgo (<1,5)	9.748 (64,1)	10 (19,2)	0,10
Riesgo intermedio (1,5-4)	5.111 (33,6)	37 (71,2)	0,72
Alto riesgo (>4)	347 (2,28)	5 (9,6)	1,44

- *Precisión de la escala de predicción*

Utilizando las puntuaciones de los pacientes en la curva ROC, el ABC fue 0,775 (figura 9). La precisión de la escala es mayor para el grupo de las hemorragias extracraneales (ABC 0,807), incrementándose aún más para las hemorragias gastrointestinales (ABC 0,869). La capacidad predictiva de la escala para las hemorragias intracraneales es llamativamente menor (ABC 0,687). Se observa una disminución en la precisión para las muertes por hemorragias genitourinarias, posiblemente debidas al escaso número de fallecidos por este motivo (n, 2) (tabla 30).

Figura 9. Precisión de la escala de riesgo en la nueva muestra de pacientes (2009–2011).

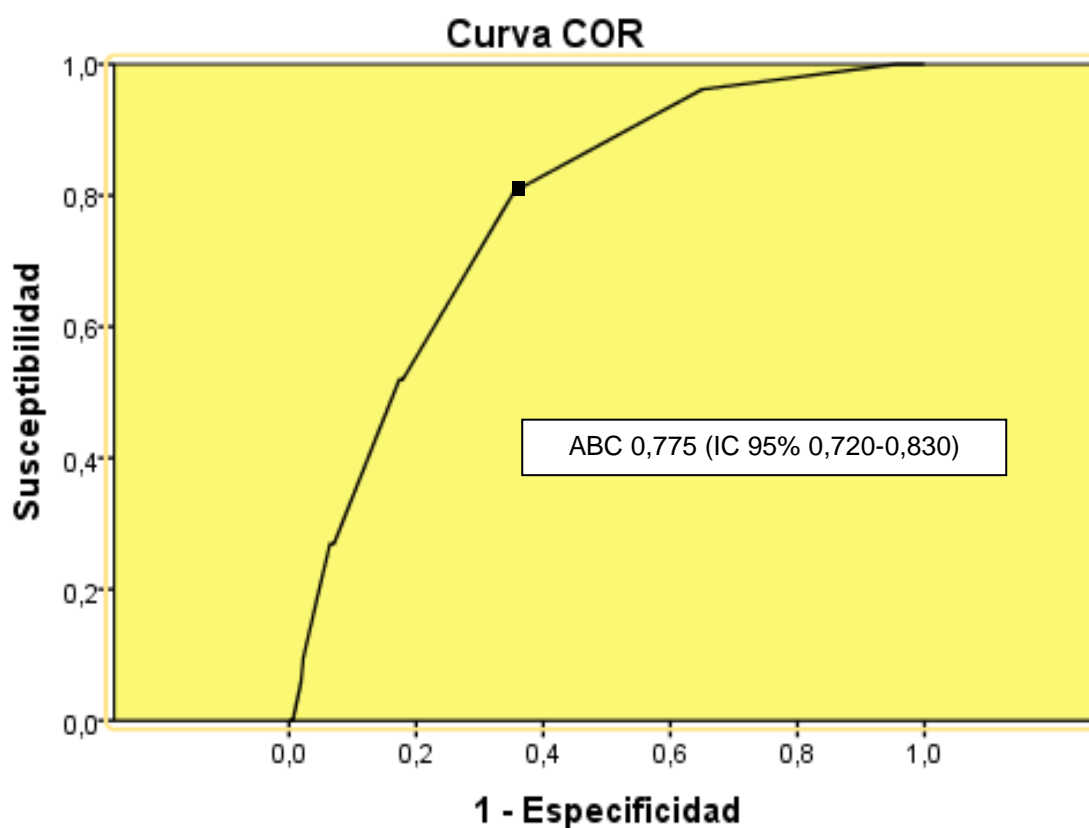


Tabla 30. Precisión de la escala de riesgo (Área bajo la curva) según la localización del sangrado y número de fallecidos según las mismas.

	Área bajo la curva	IC 95% (Intervalo de confianza 95%)	n
Todas las localizaciones	0,775	0,720-0,830	52
Extracraneal	0,807	0,750-0,864	38
Gastrointestinal	0,869	0,810-0,928	19
Genitourinaria	0,732	0,661-0,803	2
Hematoma	0,737	0,630-0,843	11
Otras	0,764	0,558-0,970	6
Intracraneal	0,687	0,568-0,806	14

- *Categorías de riesgo. Puntos de mayor poder discriminativo*

La puntuación que tiene el mayor poder discriminativo (mayor sensibilidad y especificidad combinada) del riesgo de fallecer por hemorragia es 1,75, la misma cifra que en la cohorte de derivación. Globalmente, fallecieron 42 (80,8%) pacientes con puntuaciones por encima de este valor, comparados con 10 (19,2%) que tenían una puntuación inferior. En consecuencia, se observa que el riesgo de muerte por hemorragia aumenta de forma significativa al superar esta puntuación, con un OR para cualquier localización de 7,6 (IC 95% 3,7-16,2). El 87% de los pacientes que murieron por una hemorragia extracraneal presentaban una puntuación por encima de este punto de corte. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de este valor para las diferentes localizaciones de las hemorragias mortales se presentan en la tabla 31.

Los pacientes incluidos en la categoría de alto riesgo, (con puntuaciones >4 en la escala) presentaron una incidencia de muerte por hemorragia de 1,44%, que es claramente mayor que la incidencia media de 0,3% descrita para el conjunto de los 15.206 pacientes con ETE. La sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la puntuación >4 para las diferentes localizaciones de las hemorragias mortales se presentan en la tabla 31.

Es destacable que la puntuación 1,75 tiene una sensibilidad superior al 80% para todas las localizaciones, excepto para la hemorragia intracraneal (64,3%), con un VPN cercano al 100%. Por otro lado, la puntuación >4 tiene una especificidad superior al 97% para todas las localizaciones (tabla 31).

Tabla 31. Validez de los puntos de corte 1,75 y 4 de la escala de predicción para discriminar las categorías de bajo y alto riesgo.

	TODAS	GI	GU	HEM	OTRAS	EC	IC
Alto riesgo (>4 puntos)							
S	9,6%	15,8%	0,0%	9,1%	0,0%	10,5%	7,1%
E	97,8%	97,7%	97,7%	97,7%	97,7%	97,7%	97,7%
VPP	1,4%	0,9%	0,0%	0,3%	0,0%	1,2%	0,35%
VPN	99,7%	99,9%	100%	99,9%	100%	99,8%	99,9%
LR+	4,27	6,97	-	3,98	-	4,65	3,14
LR-	0,92	0,86	-	0,93	-	0,92	0,95
Puntuación 1,75 (mayor poder discriminativo)							
S	80,8%	94,7%	0,0%	90,9%	83,3%	86,8%	64,3%
E	64,5%	64,4%	64,1%	64,1%	64,1%	64,4%	64,3%
VPP	0,8%	0,3%	0,0%	0,2%	0,1%	0,6%	0,2%
VPN	99,9%	100%	100%	100%	100%	99,9%	99,9%
LR+	2,27	2,66	-	2,53	2,32	2,44	1,80
LR-	0,30	0,08	-	0,14	0,26	0,20	0,56

ABREVIATURAS: **GI:** Gastrointestinal; **GU:** Genitourinaria; **Hem:** Hematomas; **IC:** Intracraneal; **EC:** Extracraneal; **S:** Sensibilidad; **E:** Especificidad; **VPP:** Valor predictivo positivo; **VPN:** Valor predictivo negativo; **LR+:** índice de verosimilitud positivo. **LR-:** Índice de verosimilitud negativo

La validez y precisión internas de la escala para la población total de pacientes incluida en el estudio, evaluada mediante bootstrap (1.000 replicaciones) fue 0,801 (0,774-0,826).

DISCUSIÓN

1.- INTERÉS GENERAL DEL TRABAJO

En esta Tesis se ha desarrollado y validado una escala de predicción de muerte por hemorragia en pacientes anticoagulados por ETE.

A diferencia de otros trabajos relacionados con el riesgo hemorrágico¹¹⁰⁻¹²⁷, este trabajo tiene como objetivo la muerte por esta complicación del tratamiento anticoagulante. La particularidad del estudio es que, por un lado, explora las características de los pacientes que fallecen a consecuencia de un sangrado y, por otro, evalúa su riesgo de fallecimiento, con suficiente potencia estadística para clasificarlos en tres categorías. Esto no se había hecho hasta ahora debido a la baja incidencia de la muerte por hemorragia que, según estudios previos y también en el aquí presentado, se sitúa en torno al 0,5%^{100,107,108,126}. Esta incidencia tan pequeña hacía necesario disponer de datos clínicos y evolutivos de muchos miles de pacientes diagnosticados de ETE. Ahora, por primera vez, disponemos de un gran registro que permite estudiar con suficiente validez y precisión eventos tan poco frecuentes como éste¹⁷³. Es destacable que desde la publicación del trabajo original de esta tesis¹³⁰ no ha habido publicaciones similares en la literatura médica y se mantiene en el grupo de artículos más citados en el campo (Anexo 3).

El interés de la escala de predicción es doble, clínico y epidemiológico. Por un lado se trata de una herramienta que permite a los clínicos identificar mejor a los pacientes con riesgo de fallecer por hemorragia durante el tratamiento anticoagulante por ETE y, por otro lado, la escala permite comparar este riesgo entre poblaciones, por ejemplo, las incluidas en ensayos clínicos.

2.- EL PROBLEMA DE LA DEFINICIÓN DE MUERTE POR HEMORRAGIA

A la hora de interpretar los datos hay que tener en cuenta una importante dificultad metodológica: establecer con suficiente precisión la causa de la muerte de los pacientes, y esto, en ausencia de autopsias no siempre es posible. En RIETE se utiliza: 1) un criterio cronológico que define la hemorragia mortal como aquella muerte que acontece en los 7 días posteriores a un sangrado grave sin que exista otra causa que la justifique y 2) el criterio profesional del médico que adjudica el evento. Aunque la definición es clara, no está exenta de subjetividad y ante casos concretos de la práctica diaria, en ocasiones resulta difícil de aplicar. Por ejemplo, en pacientes con una hemorragia intracraneal grave con frecuencia se producen complicaciones respiratorias que conducen al fallecimiento por insuficiencia respiratoria. En este caso, puede surgir la duda de si la causa de la muerte es la hemorragia o la insuficiencia respiratoria. Otro ejemplo, un paciente con una neoplasia diseminada en fase terminal fallece poco después de tener vómitos en posos de café. El papel de la hemorragia en este caso es también cuestionable. Nosotros sólo clasificaríamos como fallecido a consecuencia de la hemorragia el primer caso. Cuanto mayor es el intervalo de tiempo entre el inicio de la hemorragia y la muerte la duda es también mayor. Sin embargo, en nuestra serie este intervalo es muy pequeño, pues la mitad de los fallecimientos recogidos en el registro se produjeron en las primeras 48 horas tras el comienzo de la hemorragia y más del 80% en la primera semana (tabla 15). En RIETE existe un Comité de Adjudicación de eventos pero que revisa sólo los

casos en los que hay discrepancias entre la información clínica y la causa de la muerte (menos del 10%).

3.- APORTACIÓN DEL REGISTRO RIETE PARA EL ESTUDIO DE LA HEMORRAGIA MORTAL

Este problema (adjudicación de la causa de la muerte) no es nuevo y es compartido por otros estudios sobre mortalidad¹³¹. Alternativamente, para estudiar este fenómeno se han utilizado bases de datos administrativas¹³¹ que dan por bueno los códigos diagnósticos que contiene la historia clínica de los pacientes. En esos casos la adjudicación de la causa de la muerte no la realizan médicos investigadores, lo que puede ser fuente de imprecisión y heterogeneidad en los datos. En contraste, RIETE no es un registro administrativo¹⁷³, todas las asignaciones son realizadas por investigadores que son, a su vez, médicos dedicados al manejo de la ETE. En la literatura científica, los datos de mayor calidad provienen de ensayos clínicos, sin embargo tienen el inconveniente de que no son generalizables. Los pacientes que presentan co-morbididades importantes como el cáncer, edad avanzada, corta expectativa de vida o cualquier contraindicación para el tratamiento anticoagulante o que pueda aumentar el riesgo hemorrágico son excluidos de estos ensayos. Por tanto, sus resultados son difícilmente extrapolables a la población general con ETE.

Conviene dejar constancia de que los datos sobre pacientes con ETE del registro RIETE son equiparables a los de las bases de datos administrativas del Sistema Nacional de Salud¹³², lo que confiere fiabilidad y generabilidad a sus resultados. Además, los amplios criterios de inclusión en el registro RIETE, el

seguimiento realizado según los criterios de los facultativos y el control periódico de los datos recogidos hace que los resultados sean fiables y fácilmente extrapolables a la población en general.

4.-CONSIDERACIONES SOBRE LOS DATOS DE INCIDENCIA DE HEMORRAGIA GRAVE Y MUERTE POR HEMORRAGIA.

La proporción de pacientes con ETE que fallecieron por hemorragia a lo largo del periodo de estudio (0,5%) es equiparable a lo descrito previamente en la literatura^{72,99,100,107,131} y ligeramente más elevada que la encontrada en ensayos clínicos recientes^{82-85,87-90,101} (tabla 35). Esta última diferencia disminuye si consideramos sólo la cohorte de validación, en la que se incluyeron pacientes entre 2009 y 2011, que es un periodo de tiempo próximo al de los ensayos clínicos anteriormente aludidos.

A lo largo del estudio se observa una tendencia a una reducción de fallecimientos por hemorragia con el paso del tiempo (figura 1 y tabla 13). En el estudio inicial fue 0,55% (IC 95% 0,45-0,67) y en el estudio de validación 0,34% (IC 95% 0,27-0,45). Este hecho podría deberse a un cambio en las características de los pacientes que fallecen por una hemorragia. En los primeros años la fragilidad de los pacientes fallecidos era mayor: la proporción de mayores de 75 años entre los fallecidos fue del 63% en la cohorte de derivación y del 46% en la cohorte de validación; asimismo, la inmovilización reciente fue un factor de riesgo presente en el 47% de los incluidos en la cohorte de derivación y sólo 29% en el periodo comprendido entre 2009 y 2011. Igualmente, la insuficiencia renal también fue más frecuente en los

primeros años del estudio (27%) que durante la validación (19%). Como excepción a esta tendencia, el uso de terapias trombolíticas fue más frecuente en los fallecidos por hemorragia durante el último periodo (3 casos, 5,9%) que durante el primero (2 casos, 1,5%).

El origen de los pacientes también puede haber influido en la reducción de la cifra de fallecimientos: en el estudio inicial sólo se incluyeron pacientes pertenecientes a centros españoles, mientras que en el estudio de validación uno de cada tres pacientes procedía de un hospital extranjero. Otras posibles explicaciones de este fenómeno podrían ser la mejora en la calidad asistencial a lo largo del tiempo y el sobrediagnóstico de ETE^{1,131}.

La incidencia de hemorragia grave durante los tres primeros meses de tratamiento anticoagulante en nuestro estudio fue del 2,2%, similar a lo descrito previamente para pacientes anticoagulados por FA o ETE^{100,107,108,131,133}. Las coincidencias de la incidencia de hemorragia grave de nuestro estudio con otras fuentes de información avalan que la pérdida de casos (que siempre ocurren en los registros) no ha sido muy relevante. Esta incidencia es mayor que la publicada en los resultados de ensayos clínicos más recientes sobre eficacia y seguridad de ACOD (tabla 35). Un meta-análisis¹³⁷ sitúa la incidencia de hemorragia grave del grupo tratado con warfarina en estos ensayos por debajo del 1,8% en 3-12 meses de seguimiento (mayor tiempo que el de nuestro estudio). Nuevamente, la diferencia puede deberse a que, en los ensayos, los pacientes con mayor riesgo de sangrado o pluripatología son excluidos. En los estudios sobre eficacia y seguridad de idrabiotaparinux, sin embargo, la incidencia de hemorragia grave en el grupo control fue superior al 2%^{134,135}.

Tabla 35. Incidencia de hemorragias en los ensayos clínicos sobre ACOD en la ETE. ^{82, 83,85-88,90,136,137}

ESTUDIO	RECOVER (87)	RECOVER II (88)	EINSTEIN PE y DVT (82,83,136)	AMPLIFY (85,86)	HOKUSAI (90)	META – ANÁLISIS (137)
Periodo de seguimiento	6 MESES	6 MESES	204 DÍAS	6 MESES	3-12 MESES	3-12 MESES
TOTAL HEMORRAGIA	21,9%vs16,1%	22,1%vs15,6%				
HCR			9,4%vs10%	9,7%vs4,3%		
HCRNG					7,2%vs8,9%	6,3%-8%
HG	1,9%vs1,6%	1,2%vs1,7%	1%vs1,7%	0,6%vs1,8%	1,4%vs1,6%	1,1%-1,8%
HF	1 caso	0	3 casos	1 caso	2 casos	0,1%-0,2%

HCR: Hemorragia clínicamente relevante. **HF:** Hemorragia fatal

HCRNG: hemorragia clínicamente relevante no grave. **HG:** Hemorragia grave.

5.- DIFERENCIAS EN CUANTO A LAS LOCALIZACIONES DE LOS SANGRADOS

La distribución de los sangrados mortales según las localizaciones anatómicas donde se originan, es algo diferente a la de los sangrados graves. En este trabajo, la hemorragia intracraneal es la tercera causa de hemorragia grave en frecuencia, pero la más letal (el 44% de los pacientes que presentan una hemorragia intracraneal, fallecen), lo que coincide con lo descrito previamente en los pacientes anticoagulados^{111,131,137,138}. Es destacable que estos sangrados aparecen de forma más dispersa en el tiempo (mediana desde

el inicio de la anticoagulación, 23 días) que en el resto de las localizaciones (mediana, 12 días), probablemente por el efecto de factores de riesgo diferentes al resto y que actúan de forma persistente a lo largo de todo el periodo de observación (es decir, no concentran su efecto durante los primeros días). Así, la HTA^{139,140,141}, la angiopatía amiloidea¹⁴², los traumatismos craneoencefálicos¹⁴³, accidentes cerebrovasculares previos^{113,144} o la presencia de malformaciones vasculares^{144,145}, son factores de riesgo muy específicos de la hemorragia intracraneal y que no son compartidos por el resto de las localizaciones. La escala que desarrollamos sólo incluye la edad avanzada¹⁴⁶ como factor de riesgo de sangrado intracraneal (y ninguno del resto de los factores antes citados) lo que explica la escasa capacidad predictiva de este tipo de hemorragias (ABC=0,68).

Las hemorragias gastrointestinales graves y fatales son las más frecuentes. Este es un hallazgo muy común en pacientes anticoagulados^{131,138,108} debido posiblemente a que la hemorragia digestiva está relacionada con factores de riesgo prevalentes como neoplasias, comorbilidades como la insuficiencia renal o la ingesta de medicamentos^{108,147, 148}. La aparición de hemorragias digestivas se concentra en los primeros días del tratamiento anticoagulante (mediana, 10 días), al igual que ocurre en otras localizaciones. Esto se ha explicado^{111,147,149} porque la anticoagulación desenmascara lesiones que no producen síntomas cuando la hemostasia es normal; además, durante las primeras semanas de tratamiento es más difícil mantener el INR en el rango terapéutico y, por tanto, hay mayor probabilidad de sobredosificación¹¹¹. El corto espacio de tiempo entre el comienzo de la hemorragia y el fallecimiento (mediana, 2 días) hace que la adjudicación de la

causa de la muerte se pueda establecer con bastante precisión. A diferencia de la hemorragia intracraneal, la escala sí incluye factores de riesgo relacionados con este tipo de hemorragia, por lo que su capacidad predictiva es considerablemente mayor para esta localización.

En el caso de las hemorragias genitourinarias, el intervalo de tiempo entre el inicio del sangrado y el fallecimiento es más largo (mediana, 7 días). Esto se debe a que, en los pacientes con ETE, la hemorragia genitourinaria se asocia con la presencia de tumores vesicales o uterinos (52%) de sangrado poco intenso¹⁵⁰ pero de difícil control, así como con manipulaciones en la vía urinaria (colocación de sondajes y catéteres). Este sangrado además se reconoce rápidamente y permite la instauración de medidas de control o de reposición de volumen que prolongan el tiempo hasta el fallecimiento.

Los hematomas son localizaciones muy típicas del paciente anticoagulado o con diátesis hemorrágicas⁴². En nuestra serie fueron más frecuentes en mujeres (72%), y durante el periodo de solapamiento de tratamientos (mediana de tiempo desde el diagnóstico de ETE, 10 días). En un estudio previo¹⁰⁰ con pacientes de RIETE se encontraron resultados similares: el 81% de los pacientes que presentaron un hematoma grave fueron mujeres, después de una mediana de 10 días entre el diagnóstico de ETE y el desarrollo de la hemorragia. Los hematomas graves representan la segunda localización más frecuente de hemorragia grave y la tercera de hemorragia mortal. A diferencia de la hemorragia intracraneal y la hemorragia gastrointestinal, el desarrollo de hematomas en pacientes anticoagulados, tanto por FA como por ETE u otros motivos, no ha sido muy estudiado previamente. Sin embargo, los hematomas retroperitoneales o de piel y tejidos blandos

suponen una complicación frecuente en el paciente anticoagulado (en nuestra serie representan más del 21% del total de hemorragias graves y 8,6% de las hemorragias mortales) y se asocian con elevada morbilidad¹⁵¹.

6.- EFECTO DEL TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE.

La mayor parte (66%) de los pacientes que fallecen se encuentran en tratamiento con HBPM en el momento de la hemorragia. Esto es debido a que:

- las hemorragias se producen con frecuencia en los primeros días del tratamiento anticoagulante (mediana de 12 días tras el inicio de la ETE) y el tratamiento inicial estándar de la ETE en ese momento era la HBPM.

- la elección del uso del anticoagulante por parte del facultativo responsable está influenciada por el estado del paciente. Entre los fallecidos están sobrerrepresentados los pacientes añosos, con co-morbididades y con mayor riesgo de sangrado; además, las guías clínicas publicadas en los últimos años^{1,2,42,45} recomiendan el uso de HBPM en pacientes oncológicos o con mayor riesgo hemorrágico.

Las dosis de HBPM utilizadas en los pacientes que murieron por hemorragias fueron las recomendadas en las guías clínicas y similares a las del resto de los pacientes (189 ± 72 UI/día vs. $187,8 \pm 68$ UI/día). En consecuencia, es poco probable que el uso o la dosificación de la HBPM haya tenido un papel causal en el desarrollo de esta complicación.

El tipo de anticoagulante utilizado, así como la inserción de filtros de la vena cava sin duda son variables importantes que condicionan el desarrollo de hemorragias⁴², pero dependen en gran medida del médico y del centro que

trata al paciente, así como de la evolución inicial. Estas variables no se han incluido en el análisis multivariante al no tratarse de una característica basal, presente en el momento del diagnóstico. Tampoco se ha incluido el uso de fibrinolíticos por el mismo motivo. Hay una pequeña diferencia en la proporción de pacientes fibrinolisados entre los fallecidos en la cohorte de validación (3 casos, 5,9%) con respecto a la de derivación (2 casos, 1,5%). Esto está en línea con mayor utilización de la fibrinólisis en la práctica clínica con el paso del tiempo^{38,45}.

Entre los años 2001-2011, no se había aprobado el uso de nuevos anticoagulantes para el tratamiento de la ETE (rivaroxaban fue aprobado en 2012, dabigatran en Abril de 2014 y apixaban en Junio de 2014), por lo que carecemos de datos respecto a los pacientes tratados con estos fármacos.

7.- SIGNIFICADO DE LAS VARIABLES PREDICTORAS

No existen estudios previos que predigan el riesgo de morir a consecuencia de una hemorragia ni que estudien sus factores de riesgo. El área del conocimiento más cercana sobre esta materia es el de la hemorragia grave o clínicamente relevante y los estudios realizados en cohortes de pacientes anticoagulados por FA o ETE^{82-90,110-128,133-138}. Por esto, hay que utilizar estos estudios como la principal referencia para situar el tema.

La muerte por hemorragia es una variable que combina factores de riesgo de dos eventos que se pueden estudiar separadamente: la hemorragia grave y la muerte por cualquier causa. A la hora de construir una escala de predicción de fallecimiento por hemorragia encontraremos, por tanto, factores

asociados con el riesgo hemorrágico y factores predictores de mortalidad general.

Las variables candidatas a ser incluidas en la escala de predicción inicialmente fueron seleccionadas por tener una relación clínicamente lógica con el sangrado (por ejemplo trombopenia o tiempo de protrombina alterado^{42,112}) o haber demostrado relación con la hemorragia grave en estudios previos (por ejemplo, el cáncer o el sangrado grave reciente)^{42,100,108,110-114,123}. También fue importante que la interacción entre ellas fuera pequeña, de manera que cada una expresara un efecto sobre la hemorragia, independientemente del resto. Esto no siempre es posible pero de alguna manera se pretendía reducir el efecto al mínimo. En caso de duda se utilizó la variable que se asociaba con OR más alto con el sangrado. Para evitar el fenómeno de sobreajuste (overfitting)¹⁵², se incluyeron en los modelos sólo un número limitado de variables, pero que se asociaban de forma significativa con la hemorragia mortal. El sobreajuste mejora la precisión en la escala, pero pierde reproductibilidad al aplicarla en otras poblaciones.

Las nueve variables que conforman la escala de predicción, detalladas en la tabla 20, están lógicamente relacionadas con la muerte por hemorragia.

- **Edad**

Es obvio que la mortalidad aumenta con la edad y también la incidencia de hemorragias, especialmente las intracraneales^{153,154}. La incidencia de hemorragias graves y mortales en pacientes anticoagulados menores de 40 años se sitúa en torno al 0,6% y 0,12% anual respectivamente¹⁵⁵, mientras que en pacientes con edad mayor o igual a 65 años alcanzan el 3,2% y 0,64%. La incidencia de hemorragia intracraneal en mayores de 85 años es más del doble

de la que presentan los pacientes con edades entre 70-74 años (OR 2,5; IC 95% 1,3-4,7)¹¹⁴.

El riesgo hemorrágico aumenta en proporción directa con la edad, sin embargo en este estudio, y en otros similares,^{42,45,108,110,112-114,121,123} se utiliza la edad como variable dicotómica (mayor/menor de 75 años) en lugar de como variable continua. Esto hace perder precisión al modelo de ajuste, pero sin embargo facilita su uso en práctica clínica.

La asociación de la edad con el riesgo hemorrágico puede explicarse por múltiples motivos: los pacientes más añosos presentan más co-morbilidades, se encuentran bajo múltiples tratamientos que, además pueden interaccionar entre ellos, tienen mayor deterioro y fragilidad vascular y alteraciones digestivas. Los deterioros cognitivo y funcional pueden elevar el riesgo de caídas, aunque la relación de éste con el aumento del riesgo hemorrágico actualmente está en entredicho¹⁵⁶.

- **Inmovilización reciente**

La inmovilización reciente no está incluida en ninguna de las escalas de riesgo hemorrágico descritas en otros apartados de esta tesis, sin embargo en nuestro estudio sí se asocia significativamente con el fallecimiento a consecuencia de una hemorragia. La variable “inmovilización” probablemente selecciona pacientes de edad avanzada, con deterioro de la capacidad funcional o co-morbilidades importantes que no están suficientemente representadas por el resto de las variables del modelo. Es significativo que en la escala de predicción de hemorragia grave en pacientes de RIETE no se identificó la inmovilización como factor de riesgo¹⁰⁸ y con pacientes del mismo

registro sí se asocie con el fallecimiento por esta causa. Probablemente en nuestro modelo funciona como un marcador de letalidad.

- **Sangrado reciente**

El sangrado reciente es un factor que agrupa diátesis hemorrágicas, deterioro vascular, malformaciones o alteraciones orgánicas¹¹. Probablemente es el factor que de forma aislada tiene mayor importancia en la predicción de sangrados tanto en la población normal como anticoagulada y casi todas las escalas de riesgo de hemorragia grave la incluyen^{42,45,108,110,112-114,123,125}. Sólo la escala Kuijer¹²⁴ para pacientes con ETE no la incluye entre sus variables predictoras. El sangrado reciente es de forma destacada el factor de riesgo de mayor peso de la escala HAS-BLED (HR 5,37; IC 95% 3,57-8,07) de predicción de sangrados en pacientes antiagregados o anticoagulados con FA procedentes de la práctica clínica real¹⁵⁷. La historia de sangrado grave reciente, y en particular el sangrado gastrointestinal, es el principal indicador de riesgo de sangrado en la población sana, con diátesis hemorrágicas o anticoagulada¹⁵⁷.

- **Cáncer (cáncer metastásico)**

El cáncer es un factor de riesgo hemorrágico descrito previamente^{42,59-61,100,108,111,112,121,124}, especialmente en pacientes anticoagulados por ETE¹⁵⁸. Es menos específico de otros escenarios, como por ejemplo, en el campo de la FA: sólo la escala HEMORR2HAGES la incluye en su lista de factores de riesgo de sangrado en pacientes con FA. En contraste, el cáncer está presente en casi todas las escalas de pacientes con ETE^{42,108,111,121,124,125}. El cáncer se asocia a la presencia de lesiones orgánicas sangrantes, deterioro general

importante, co-morbilidades y peor control del INR. La suspensión de la anticoagulación por sangrado es más frecuente en pacientes con cáncer¹¹¹ probablemente debido a factores locales. En pacientes del registro RIETE, el cáncer se asocia con el sangrado grave¹⁰⁸, sin embargo cuando desdoblamos la variable cáncer como cáncer metastásico o no metastásico, sólo el cáncer metastásico resultó ser un predictor de hemorragia mortal. El cáncer localizado no se asoció con este fenómeno. En otras palabras, el cáncer diseminado, con afectación general, fuera de control resulta ser el verdadero marcador de letalidad.

- **Anemia**

La anemia es una variable directamente relacionada con la hemorragia y su presencia puede ser un indicador de un sangrado previo importante o persistente de baja intensidad, pero también es un indicador inespecífico de enfermedad crónica. Casi todas las escalas, salvo la escala de Kuijer¹²⁴ y la HAS-BLED¹¹³, la incluyen como una variable de riesgo^{42,108,110,112-114,124}. Desde el punto de vista conceptual puede haber solapamiento de la variable “anemia” con la variable “hemorragia grave reciente”, pero la interacción entre ambas no resultó significativa. Por tanto, cada una de ellas expresa de alguna manera un fenómeno independiente que no contempla la otra.

- **Insuficiencia renal**

La insuficiencia renal es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hemorragias (OR entre 2 y 2,5), bien conocido previamente^{93,148}, en individuos anticoagulados o no, debido a múltiples factores como la trombopatía urémica^{133,159}, la potenciación del efecto de los anticoagulantes¹⁶⁰ y la sobredosificación, en muchos casos desapercibida, de la HBPM¹⁶¹. Aparte,

la insuficiencia renal es una acompañante de algunas enfermedades avanzadas o terminales. Esta variable está presente en todas las escalas de riesgo hemorrágico^{42,108,112-114,121,123-126} con la excepción de las de Kuijer¹²⁴ y Shireman¹¹⁰. Tanto el riesgo de hemorragia como el de fallecimiento aumentan en proporción inversa con el aclaramiento de creatinina^{133,159,162}. Al igual que ocurre con la edad, una variable cuantitativa habría ajustado mejor la insuficiencia renal a los casos de sangrado mortal, pero se ha utilizado una variable dicotómica para facilitar su aplicabilidad a la práctica clínica. En este estudio se utilizó un aclaramiento de creatinina de 30 ml/min como límite porque es el indicador habitualmente aceptado de insuficiencia renal grave y porque se utiliza habitualmente como referencia para realizar ajustes en las dosis de anticoagulantes¹⁶².

- **Alteración del tiempo de protrombina**

La alteración del tiempo de protrombina, en ausencia de tratamiento anticoagulante previo, sugiere la presencia de un trastorno de la coagulación, que magnificará la potencia del tratamiento anticoagulante y, por tanto, aumentará el riesgo hemorrágico^{42,112}. Aparte, puede ser la expresión de una hepatopatía avanzada¹⁶³ no recogida por otras variables del modelo.

- **Trombopenia**

Un efecto similar a lo descrito con la alteración del tiempo de protrombina ocurre con la trombopenia. Ambas variables expresan la existencia de una hemostasia deficiente y son factores de letalidad. Su incidencia no fue suficiente para que se incluyeran en el modelo de sangrado grave de los pacientes del registro RIETE¹⁰⁸, pero sí en los de muerte por hemorragia.

- TVP distal

Es destacable que la presentación de ETE como TVP distal sea un predictor independiente de buen pronóstico, con un valor de OR <1 . El OR inferior a la unidad le confiere un carácter “protector” que debe interpretarse con prudencia. El bajo riesgo asociado a la TVP distal debe compararse con el riesgo medio de muerte por hemorragia del conjunto de la población con ETE. Tener una TVP distal no protege de una hemorragia mortal pero su probabilidad es muy inferior a la media observada en esa población. El bajo riesgo de hemorragia asociado a la TVP distal se observó en otro estudio publicado en 2009¹⁶⁴ en el que se compararon los factores de riesgo y la evolución en los tres meses posteriores al diagnóstico de los pacientes con TVP proximal con respecto a los pacientes con TVP distal, ambos sin TEP. En este estudio se observó que los pacientes con TVP distal presentaban de forma significativa menos hemorragias graves.

Podría ocurrir que los pacientes con TVP distal fueran tratados con dosis más bajas de HBPM y, por tanto, expuestos a menor riesgo de sangrado. Sin embargo, en este estudio las dosis de HBPM iniciales utilizadas en los pacientes con TVP distal y TVP proximal eran muy parecidas (177 UI/kg/día vs. 180 UI/kg/día; $p < 0,001$). Esta pequeña diferencia no explica la menor incidencia de hemorragias graves en el grupo de la TVP distal. Más probable, el bajo riesgo de muerte por hemorragia asociado a la TVP distal se debe a que esta presentación de la ETE está más relacionada con el reposo secundario a cirugías o inmovilizaciones traumatológicas en pacientes sin co-morbilidades y que suelen evolucionar favorablemente^{42,165}.

Llama la atención que el TEP, como forma de presentación de la ETE, se asocie con mayor riesgo de hemorragia grave¹⁰⁸ pero en nuestro estudio no se asocie con mayor riesgo de muerte por hemorragia. Algo similar se ha observado en los estudios EINSTEIN^{82,83}: la mortalidad por hemorragia del grupo control fue mayor en los pacientes con TVP (25%) que en los pacientes con TEP (6%). Esto podría indicar que el TEP se asocia preferentemente con hemorragias graves pero de menor mortalidad.

8. Utilidad de las categorías de riesgo

El interés de las escalas de predicción está en que permiten identificar a los pacientes que “a priori” tienen bajo o alto riesgo de padecer el evento, en este caso la muerte por hemorragia, lo que sirve de ayuda tanto a la hora de tomar decisiones clínicas como a la hora de comparar poblaciones en estudios.

Nuestra escala permite clasificar a los pacientes en 3 categorías según su riesgo de fallecer por hemorragia. Estar incluido en la categoría de bajo riesgo supone tener una probabilidad muy pequeña de presentar esta complicación (1 de cada mil pacientes anticoagulados por ETE). Esto afecta a casi dos tercios de los pacientes con ETE, los cuales podrían tratarse con un margen de seguridad más amplio que el resto. Además, conocer que el paciente tiene bajo riesgo de muerte por hemorragia puede ser de ayuda para el clínico a la hora de aconsejar, plantear intervenciones o decidir tratamientos complementarios, que podrían llevarse a cabo con cierta tranquilidad y sin requerir una estrecha monitorización. De todas formas, la aplicación de una escala no excluye el juicio clínico, individualizado, que debe ocupar el lugar más alto en la toma de decisiones.

Dentro de la categoría de alto riesgo (mayor a 4 puntos) que agrupa a poco más del 2% de los casos de ETE, 1 de cada 25-70 pacientes fallece a consecuencia de una hemorragia. Igual que ocurre en la categoría de bajo riesgo, tener identificados a estos pacientes desde el momento del diagnóstico puede influir en su tratamiento, reduciendo la exposición a los anticoagulantes, monitorizando de forma más estrecha la intensidad de la anticoagulación o supervisando más intensamente la evolución clínica, en particular la aparición de hemorragias.

9. Significado de los datos de fiabilidad y precisión de la escala.

Comparada con otras herramientas de decisión clínica, la fiabilidad de nuestra escala es relativamente alta^{116,117}. Del conjunto de parámetros que evalúan la fiabilidad habría que destacar la elevada razón de verosimilitud en la cohorte de derivación (LR+ 8,10), especialmente para las hemorragias digestivas (LR+ 15), la elevada especificidad (97,9%) y el VPN (99,5%). En otras palabras, la escala clasifica bien a los pacientes, e identifica especialmente bien a los que no van a desarrollar la complicación.

Si en lugar de utilizar límites arbitrarios para clasificar a los pacientes en 3 categorías, utilizamos el valor de mayor poder discriminativo (2 categorías) la fiabilidad de la escala no cambia notablemente. Este valor (1,75 puntos) se sitúa prácticamente en el límite que define la categoría de bajo riesgo. En particular, la razón de verosimilitud negativa para pacientes con una puntuación <1,75 en la escala de predicción en la cohorte de derivación es muy relevante (LR- 0,29), especialmente para las hemorragias digestivas (LR- 0,15) y el VPN

muy elevado (99,8%). En otros términos, puntuar por debajo de 1,75 significa muy baja probabilidad de fallecer por hemorragia durante el tratamiento anticoagulante.

Otra manera de evaluar la precisión de las escalas es calculando el ABC ROC (estadístico c). Como referencia, un ABC de valor 0,5 indica una capacidad predictiva igual a la del azar, un valor 1 indica una capacidad predictiva del 100%. Se considera que una herramienta clínica presenta una buena precisión cuando el valor del ABC es superior a 0,70, siendo de mayor utilidad cuando mayor sea el valor (principalmente a partir de 0,80)¹²⁸. El valor del ABC de nuestra escala es bastante aceptable tanto en la cohorte de derivación (0,795) como en la de validación (0,775). Esto significa que el modelo estadístico en que se basa puede explicar el 75-77% de las muertes por hemorragias, aunque no el 23-25% restante. Este porcentaje residual (aproximadamente la cuarta parte de los pacientes que fallecen por hemorragia) puede ser atribuible a falta de precisión de las variables en el momento del diagnóstico o al efecto de variables evolutivas, que aparecen en el curso del tratamiento anticoagulante y que no se pueden controlar en el momento inicial. El uso de fármacos (por ejemplo fibrinolíticos, antiinflamatorios no esteroideos), traumatismos impredecibles, el grado de control del INR o el empeoramiento funcional (por ejemplo, de la función renal) podrían explicar parte de los fallecimientos.

- *Comparaciones con otras escalas clínicas.*

Comparada con otras escalas de riesgo hemorrágico (no de muerte por hemorragia porque no hay ninguna) en otras poblaciones y teniendo en cuenta

las limitaciones de estos estudios, la capacidad predictiva es razonablemente buena e incluso superior. La escala publicada por Kuijer¹²⁴ presentó en el estudio original un valor del ABC de 0,75 pero que no se confirmó en estudios posteriores. Con la escala HEMORR2HAGES, en diferentes estudios realizados sobre población anticoagulada por FA^{112,115,116,166} se obtuvieron valores de ABC entre 0,60 y 0,78. La escala ATRIA (desarrollada para predecir hemorragias graves también en pacientes con FA) presentó valores muy variables del ABC, desde 0,69 en el estudio inicial publicado por Fang¹¹⁴, hasta 0,47 en otras poblaciones^{116,117,166,167}. Para la escala HAS-BLED, también desarrollada y aplicada en pacientes anticoagulados por FA y la más ampliamente utilizada, se describen precisiones (ABC) entre 0,60¹⁶⁶ y 0,79^{113,115-117}. Sin embargo, la precisión de la escala HAS-BLED disminuye al aplicarla a poblaciones de pacientes con ETE. En un estudio realizado con 663 pacientes ancianos con diagnóstico de ETE¹⁶⁸, la precisión de la escala HAS-BLED para estratificar el riesgo de sangrado grave fue muy pobre (ABC=0,55). En otro estudio¹⁶⁹ que incluía pacientes anticoagulados por diferentes motivos, el resultado fue similar (ABC=0,57). Comparada con estas cifras el ABC de nuestra escala, sobre el total de los pacientes y sobre todas las localizaciones de sangrado, es bastante aceptable.

- *Diferencias de precisión según localizaciones del sangrado*

La precisión de la escala varía sustancialmente según las localizaciones donde se producen las hemorragias mortales (tablas 23 y 30). Es máxima para las hemorragias gastrointestinales (las más frecuentes). La precisión de la escala en esta localización aumenta hasta 0,86-0,87. Es decir, el modelo

dejaría sin explicar sólo el 14% de las hemorragias digestivas, que por otro lado son las más frecuentes. La precisión es elevada también para los sangrados genitourinarios ($ABC=0,87$), algo menor para los hematomas ($ABC=0,76$) y muy pequeña para las hemorragias intracraneales ($ABC=0,68-0,69$). Esto es, probablemente, debido a los diferentes factores de riesgo implicados en cada localización. En particular, la capacidad predictiva de muerte por hemorragia intracraneal de nuestra escala es pobre ($ABC=0,68-0,69$) puesto que, salvo la edad, no incluye ninguno de los factores de riesgo conocidos más directamente implicados en su aparición¹³⁹⁻¹⁴⁵. La escala que tiene mayor capacidad para calcular el riesgo de hemorragia intracraneal es la HAS-BLED ($ABC=0,75$)¹⁶⁶, probablemente porque incluye la edad, la HTA mal controlada o el antecedente de accidente cerebrovascular previo como factores de riesgo. HAS-BLED es probablemente la escala de riesgo que mejor complementa la desarrollada en este estudio ya que comparten sólo 3 variables (edad, insuficiencia renal y hemorragia previa). El uso combinado de ambas seguramente mejora la valoración general del riesgo aunque no se han hecho estudios para confirmar esta hipótesis.

10.- LIMITACIONES DEL TRABAJO

Este estudio presenta ciertas limitaciones, algunas de ellas las hemos ido mencionando previamente.

- Durante el periodo de estudio se han perdido 8.670 pacientes que declinaron el consentimiento, no fueron anticoagulados o no completaron el seguimiento; esta pérdida puede suponer un sesgo. Desconocemos si estos pacientes no completaron el seguimiento por algún evento que no se haya

registrado, o bien los pacientes no se anticoagularon por alto riesgo hemorrágico.

- La cohorte de validación se ha construido con datos de pacientes diferentes de los incluidos para la construcción de la cohorte de derivación. Aun así, ambas series de pacientes proceden del mismo registro, con lo que fallos o errores sistemáticos que hayan pasado desapercibidos pueden repetirse en ambas cohortes. Esto puede afectar a la generalización de los datos. Por lo tanto, es necesario validar la escala de predicción en una serie de pacientes que no pertenezcan a RIETE.

- A lo largo del tiempo, los pacientes incluidos en RIETE han ido variando, de manera que en la cohorte de derivación sólo se incluyeron pacientes pertenecientes a centros españoles, mientras que en el periodo de validación uno de cada tres pacientes fueron de centros extranjeros. Esto puede explicar ligeras diferencias entre las dos poblaciones estudiadas, pero por otro lado, garantiza una mayor independencia entre ellas.

- En el registro RIETE no existen estándares ni protocolos para el tratamiento de los pacientes con ETE. Cada paciente es tratado según el criterio de su facultativo responsable y la práctica habitual de cada centro, con lo que puede existir cierta heterogeneidad en los mismos.

- En la escala de predicción no se ha tenido en cuenta el tipo de anticoagulante utilizado en el tratamiento ni la dosis del mismo. Tampoco hemos incluido el control del INR, algo directamente relacionado con el riesgo hemorrágico. Está demostrado que a mayor valor de INR mayor riesgo de sangrado, de manera que un valor INR $>4,5$ aumenta el riesgo hemorrágico de forma exponencial y para valores entre 2-3 el aumento del riesgo es

mínimo^{111,147}. El motivo de la no inclusión es que el propósito de la escala de predicción es estudiar el riesgo antes de iniciar el tratamiento, con el fin de poder adaptarlo de antemano. Además, lo presumible es que los médicos responsables hayan elegido los fármacos y sus dosis según el riesgo hemorrágico que hayan estimado para cada paciente, lo cual podría suponer en sí un sesgo para la predicción.

- No se ha tenido en cuenta a la hora de construir la escala factores o variables que pueden variar o aparecer a lo largo del seguimiento. Por ejemplo, el desarrollo de co-morbilidades o la prescripción de tratamientos concomitantes (por ejemplo, antiagregantes u otros fármacos que puedan interaccionar con el acenocumarol) por el mismo motivo.

- La escala de predicción pierde precisión en el caso de las hemorragias intracraneales, por lo que deberían tenerse en cuenta de forma separada los factores de riesgo para el desarrollo de hemorragias intracraneales.

11.- PROYECCION DE FUTURO.

El uso de los nuevos anticoagulantes orales de acción directa podría afectar a la precisión de la escala sobre el conjunto de la población anticoagulada por ETE, pero probablemente lo hará en sentido positivo. Esto se debe a que con los nuevos fármacos la incidencia de hemorragia intracraneal¹⁰¹ es menor (baja capacidad predictiva con nuestra escala) y a que eliminan la variabilidad del control del INR (factor no controlado en nuestra escala)^{170,171}.

Por último, esta escala puede ser útil para estudiar en el futuro el riesgo de muerte por hemorragia en grandes poblaciones de pacientes; por ejemplo en ensayos clínicos, de manera similar a como se utiliza en la actualidad la escala CHADS₂ para estudiar el riesgo trombótico o la HAS-BLED para el riesgo hemorrágico. En los ensayos clínicos sobre prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes con FA, el riesgo de presentar un evento tromboembólico se estudió utilizando la escala CHADS₂^{105,106,138,172}. Esto ha permitido categorizar mejor a las poblaciones en las que se realiza el estudio, hacer conclusiones más certeras y facilitar la comparación de los resultados de los diferentes ensayos. De igual manera, para evaluar el riesgo hemorrágico se suele utilizar la escala HAS-BLED¹¹³, pero hasta ahora no había ninguna que valorase el riesgo de fallecer por hemorragia durante el tratamiento anticoagulante. Incluir las variables de nuestra escala en la valoración basal de los pacientes es sencillo y puede ayudar en el análisis de los resultados.

En resumen, en esta tesis se presenta y valida una escala de predicción de muerte por hemorragia en los tres primeros meses de tratamiento anticoagulante por ETE basada en nueve características presentes al diagnóstico, fáciles de identificar, que permiten clasificar, con suficiente validez y precisión, a los pacientes según su riesgo de fallecer a consecuencia de una hemorragia, especialmente de localización extracraneal. Esto puede ser útil como herramienta de decisión para el clínico y para evaluar el riesgo de poblaciones en estudios de investigación.

CONCLUSIONES

1.- La incidencia de muerte por hemorragia en nuestro estudio fue de 0,5% en los tres meses de seguimiento. La localización anatómica donde se produce la hemorragia mortal con más frecuencia es la gastrointestinal (45,4%), seguida de la intracraneal (23,2%), los hematomas (16,7%) y las del tracto genitourinario (5,0%). Los sangrados en otras localizaciones menos frecuentes suponen el 11,6%.

2.- Los factores de riesgo que se asociaron (análisis univariante) con el riesgo de morir por una hemorragia fueron: la edad superior a 75 años, el menor peso corporal, el antecedente de sangrado reciente, la inmovilización previa, el antecedente de cáncer, especialmente si es metastásico, y la presentación de la ETE como TVP distal. La presencia de trombopenia $<100 \times 10^9/L$ plaquetas, el TP alterado, la leucocitosis $>11 \times 10^3/dL$ y el $ClCr <30$ ml/min en la analítica, también se asociaron con mayor riesgo.

De estos factores, se asociaron de manera independiente con el riesgo de hemorragia mortal (análisis multivariante) la edad >75 años, los antecedentes de sangrado grave reciente, cáncer metastásico e inmovilización previa y la presencia de anemia, trombopenia, TP alterado o $ClCr <30$ ml/min en la analítica. La presentación de la ETE como TVP distal resultó ser un factor protector de muerte por hemorragia.

Asignando a los factores independientes un factor proporcional a la intensidad de la asociación con la muerte por hemorragia se puede construir una escala de predicción.

3.- La escala de predicción de muerte por hemorragia basada en los factores anteriores, permite clasificar a los pacientes con ETE en tres categorías de riesgo según su puntuación individual: categoría de bajo riesgo:

<1,5 puntos, con una incidencia de muerte por hemorragia de 0,16%. Categoría de riesgo moderado: 1,5-4 puntos, con una incidencia de muerte por hemorragia de 1,06%. Categoría de alto riesgo: >4 puntos, con una incidencia de muerte por hemorragia de 4,24%.

La precisión de la escala de riesgo en la cohorte de derivación, estimada por el ABC ROC fue 0,795 (IC 95% 0,760-0,830).

4.- El punto de corte con mayor capacidad para discriminar a los pacientes según su riesgo de morir por una hemorragia fue 1,75 puntos. Por encima de esta puntuación el riesgo de fallecimiento es 7,96 veces mayor (IC 95% 5,15-12,30).

5.- Se validó la escala de predicción en una cohorte independiente de pacientes. La precisión de la escala en este grupo estimada por el ABC ROC fue 0,775 (IC 95% 0,720-0,830).

6.- La precisión de la escala en la cohorte de derivación fue mayor para las hemorragias extracraneales (ABC 0,832; IC 95% 0,792-0,864), especialmente para las genitourinarias (ABC 0,871; IC 95% 0,779-0,980) y gastrointestinales (ABC 0,867; IC 95% 0,814-0,915), y fue menor para las hemorragias intracraneales (ABC 0,682; IC 95% 0,602-0,761). En la escala de validación los datos fueron similares.

BIBLIOGRAFÍA

-
1. Well PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. JAMA 2014; 311:717–728.
 2. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, et al. Venous thromboembolism in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007; 98:756-764.
 3. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004; 350:2257–2264.
 4. Bauer G. Thrombosis early diagnosis and abortive treatment with heparin. Lancet 1946; 1:447-454.
 5. Dalen JE, Alpert JS. Natural history of pulmonary embolism. Prog Cardiovasc Dis 1975; 17:259-270
 6. Bauer G. The introduction of heparin therapy in cases of early thrombosis. Circulation 1959; 1:108–109.
 7. de Takats G, Jesser JH. Pulmonary embolism: suggestion for its diagnosis, prevention and management. JAMA 1940; 114:1415-1421.
 8. Murray DWG, Jacques LB, Perrett TS, Best CH. Heparin and the thrombosis of veins following injury. Surgery 1937; 2:163-187.
 9. Allen EV, Hines EA, Kvale WF, Barker N. The use of dicumarol as an anticoagulant: experience in 2307 cases. Ann Intern Med 1947; 27:371-381.
 10. Barrit DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. Lancet 1960; 1:1309–1312.
 11. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL. Harrison. Principios de Medicina Interna. México. 18ªed. McGraw-Hill Medical. 2012.
 12. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, Hirsh J. Treatment of deep venous thrombosis with low molecular-weights heparins. A meta-analysis. Arch Intern Med 1995; 155:601-607.

-
13. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, Pineo GF, Elliott G, Stein PD, et al. Low-molecular-weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2000; 160:229–236.
 14. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP, Azarian R, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337:663–669.
 15. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight-heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch intern Med* 2000; 160:181-188.
 16. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130:800-809.
 17. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, Abildgaard U, Davidson BL, Eldor A, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001; 134:191-202.
 18. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004; 140:175-183.
 19. Erkens PM, Prins MH. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins vs adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9:CD001100.
 20. Zidane M, van Hulsteijn LH, Brenninkmeijer BJ, Huisman MV. Out of hospital treatment with subcutaneous low molecular weight heparin in patients with acute deep-vein thrombosis: a prospective study in daily practice. *Haematologica* 2006; 91:1052–1058.

-
21. Othieno R, Abu Affan M, Okpo E. Home versus inpatient treatment for deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 3:CD003076.
 22. Kovacs MJ, Hawel JD, Rekman JF, Lazo-Langner A. Ambulatory management of pulmonary embolism: a pragmatic evaluation. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2406-2411.
 23. Aujesky D, Roy PM, Verschuren F, Righini M, Osterwalder J, Egloff M, et al. Outpatient versus inpatient treatment for patients with acute pulmonary embolism: an international, open-label, randomised, non-inferiority trial. *Lancet* 2011; 378:41-48.
 24. Erkens PM, Gandara E, Wells P, Shen AY, Bose G, Le Gal G, et al. Safety of outpatient treatment in acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2412-2417.
 25. Zondag W, Kooiman J, Klok FA, Dekkers OM, Huisman MV. Outpatient versus inpatient treatment in patients with pulmonary embolism: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2013; 42:134-144.
 26. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e24S-e43S.
 27. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001; 119:64S–94S.
 28. Van Dongen CJ, MacGillavry MR, Prins MH. Once vs twice daily LMWH for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:CD003074.
 29. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in

-
- the initial treatment of pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349:1695-1702.
30. Büller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140:867-873.
 31. Kearon C, Kahn S, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al; American College of Chest Physician. Antithrombotic therapy for venous thrombotic disease. The eight ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2008; 133:454S-545S.
 32. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993; 341:507-511.
 33. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. Plasminogen activator Italian multicenter study 2. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20:520-526.
 34. Sanchez C, Ramirez-Rivera A, de Lourdes Garcia M, Arriaga-Nava R, Valencia S, Rosado-Buzzo A, et al. Streptokinase and heparin versus heparin alone in massive pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *J Thromb Thrombolysis* 1995; 2:227–229.
 35. Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004; 110:744-749.
 36. Marini C, Di Rocco G, Rossi G, Rindi M, Palla R, Giuntini C, et al. Fibrinolytic effects of urokinase and heparin in acute pulmonary embolism: a randomized clinical trial. *Respiration* 1988; 54:162-173.

-
37. Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Management Strategies and Prognosis of pulmonary embolism-3 trial Investigators. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patient with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002; 347:1143-1150.
 38. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for Patients with Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2014; 370:1402-1411.
 39. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:239-245.
 40. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988; 2:293-298.
 41. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1057-1063.
 42. Kearon C; Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e419S-e494S.
 43. Meneveau N, Séronde MF, Blonde MC, Legallery P, Didier-Petit K, Briand F, et al. Management of unsuccessful thrombolysis in acute massive pulmonary embolism. *Chest* 2006; 129:1043-1050.

-
44. Kuo WT, Gould MK, Louie JD, Rosenberg JK, Sze DY, Hofmann LV. Catheter directed therapy for the treatment of massive pulmonary embolism: systematic review and meta-analysis of modern techniques. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20:1431–1440.
 45. Konstantinides S, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology Endorsed by the European Respiratory Society. *Eur Heart J* 2014; 35:3033-3073.
 46. Brandjes DPM, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocumarol and Heparin compared with acenocumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1485-1489.
 47. Leroyer C, Bressollette L, Oger E, Mansourati J, Chèze-Le Rest C, Nonent M, et al. Early versus delayed introduction of oral vitamin K antagonists in combination with low-molecular-weight heparin in the treatment of deep vein thrombosis. A randomized clinical trial. The ANTENOX Study Group. *Haemostasis* 1998; 28:70-77.
 48. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133:160S-198S.
 49. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, et al. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e152S-184S.
 50. Andras A, Sala Tenna A, Crawford F. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic

-
- venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10:CD002001.
51. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Self-managed long-term low-molecular-weight heparin therapy: the balance of benefits and harms. *Am J Med* 2007; 120:72-82.
 52. Daskalopoulos ME, Daskalopoulou SS, Tzortzis E, Sfiridis P, Nikolaou A, Dimitroulis D, et al. Long-term treatment deep venous thrombosis with a low molecular weight heparin (tinzaparin): prospective randomized trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 29: 638–650.
 53. Romera A, Cairols MA, Vila-Coll R, Martí X, Colomé E, Bonell A, et al. A randomised open-label trial comparing long-term sub-cutaneous low-molecular-weight heparin compared with oral-anticoagulant therapy in the treatment of deep venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37:349–356.
 54. Pini M, Aiello S, Manotti C, Pattacini C, Quintavalla R, Poli T, et al. Low molecular weight heparin versus warfarin in the prevention of recurrences after deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72: 191–197.
 55. Das SK, Cohen AT, Edmondson RA, Melissari E, Kakkar VV. Low-molecular-weight heparin versus warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism: a randomized trial. *World J Surg* 1996; 20: 521–526.
 56. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost* 2013; 11:223-233.
 57. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013; 122:1712-1723.
 58. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, Tahsildar HI, Sivinski LD, Beyth R, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients

-
- with malignancy versus those without malignancy. Risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* 1999; 78(5):285
59. Monreal M, Falgá C, Valdés M, Suárez C, Gabriel F, Tolosa C, et al. Fatal pulmonary embolism and fatal bleeding in cancer patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2006; 4:1950-1956.
 60. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Tiberio G, Piccioli A, Di Micco P, Prandoni P, et al. Predicting recurrences or major bleeding in cancer patients with venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100:435-439.
 61. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100:3484-3488.
 62. Falanga A, Marchetti M. Anticancer treatment and thrombosis. *Thromb Res* 2012; 129:353-359.
 63. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:146-153.
 64. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006; 119:1062-1072.
 65. Laporte S, Bertoletti L, Romera A, Mismetti P, Pérez de Llano LA, Meyer G, et al. Long-term treatment of venous thromboembolism with tinzaparin compared to vitamin K antagonists: a meta-analysis of 5 randomized trials in non-cancer and cancer patients. *Thromb Res* 2012; 130:853-858.

-
66. Iorio A, Guercini F, Pini M. Low-molecular-weight heparin for the long-term treatment of symptomatic venous thromboembolism: meta-analysis of the randomized comparisons with oral anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2003; 1:1906-1913.
 67. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e691S-736S.
 68. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism. *Blood* 2011; 118:53945-400.
 69. Wells PS, Forgie MA, Rodger MA. Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 2014; 311:717-728.
 70. Kearon C, Akl EA. Duration of anticoagulant therapy for deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood* 2014; 123:1794-1801.
 71. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006; 166:729-736.
 72. Linkins LA, Choi PT, Douketis JD. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 139:893-900.
 73. Streiff MB. Vena cava filters: a comprehensive review. *Blood* 2000; 95: 3669-3677.
 74. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:409-415.
 75. Decousus H, Barral FG, Buchmuller-Cordier A, Charbonnier B, Girard P, Lamer C, et al. Eight-year follow-up of patients with permanent vena

-
- cava filters in the prevention of pulmonary embolism: the PREPIC (Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave) randomized study. *Circulation* 2005; 112:416-422.
76. Muriel A, Jiménez D, Aujesky D, Bertoletti L, Decousus H, Laporte S et al. Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:1675–1683.
 77. Kucher N, Rossi E, De Rosa M, Goldhaber SZ. Massive pulmonary embolism. *Circulation* 2006; 113:577-582.
 78. Ray CE, Prochazka A. The need for anticoagulation following inferior vena cava filter placement: systematic review. *Cardiovasc Intervent. Radiol.* 2008; 31:316-324.
 79. Siracuse JJ, Al Bazroon A, Gill HL, Meltzer AJ, Schneider DB, Parrack I, et al. Risk factors of nonretrieval of retrievable inferior vena cava filters. *Ann Vasc Surg* 2015; 29:318-321.
 80. Abtahian F, Hawkins BM, Ryan DP, Cefalo P, Nasser NJ, MacKay C, et al. Inferior vena cava filter usage, complications, and retrieval rate in cancer patients. *Am J Med* 2014; 127:1111-1117.
 81. Stein PD, Alnas M, Skaf E, Kayali F, Siddiqui T, Olson RE, et al. Outcome and complications of retrievable inferior vena cava filters. *Am J Cardiol* 2004; 94:1090-1093.
 82. Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, Gallus AS, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010; 363:2499-2510.
 83. Büller HR, Prins MH, Lensin AW, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366:1287-1297.

-
84. Romualdi E, Donadini MP, Ageno W. Oral rivaroxaban after symptomatic venous thromboembolism: the continued treatment study (EINSTEIN-extension study). *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011; 9:841-844.
 85. Agnelli G, Büller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:799–808.
 86. Agnelli G, Buller HR, Cohen A, Curto M, Gallus AS, Johnson M, et al. Apixaban for Extended Treatment of Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:699-708.
 87. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009; 361:2342-2352.
 88. Schulman S, Kakkar AK, Goldhaber SZ, Schellong S, Eriksson H, Mismetti P, et al. Treatment of acute venous thromboembolism with dabigatran or warfarin and pooled analysis. *Circulation* 2014; 129:764–772.
 89. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Schellong S, Eriksson H, Baanstra D, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 368:709–718.
 90. Büller HR, Décousus H, Grosso MA, Mercuri M, Middeldorp S, Prins MH, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013; 369:1406-1415.
 91. Uresandi F, Monreal M, García-Bragado F, Domenech P, Lecumberri R, Escribano P, et al. National Consensus on the Diagnosis, Risk Stratification and Treatment of Patients with Pulmonary Embolism. *Arch Bronconeumol* 2013; 49:534-547.
 92. Schulman S, Kearon C. Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J Thromb Haemost* 2005; 3:692–694.

-
93. Lip GYP, Andreoetti F, Fauchier L, Huber K, Hylek E, Knight E, et al. Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106:997–1011.
 94. Castellucci LA, Cameron C, Le Gal G, Rodger MA, Coyle D, Wells PS, et al. Efficacy and safety outcomes of oral anticoagulants and antiplatelet drugs in the secondary prevention of venous thromboembolism: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013; 347:f5133.
 95. Schulman S, Beyth RJ, Kearon C, Levine MN. Hemorrhagic complications of anticoagulant and thrombolytic treatment: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008; 133:257S–298S.
 96. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin: incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87:144-152.
 97. Levi M. Epidemiology and management of bleeding in patients using vitamin K antagonists. *J Thromb Haemost* 2009; 7:103–106.
 98. Ellis MH, Hadari R, Tchuverero N, Shapira S, Kovlenko I, Kozmiakova M, et al. Hemorrhagic complications in patients treated with anticoagulant doses of a low molecular weight heparin (enoxaparin) in routine hospital practice. *Clin Appl Thromb Hemost* 2006; 12:199-204.
 99. Siragusa M, Cosmi B, Piovella F, Hirsh J, Ginsberg JS. Low-molecular-weight heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100:269-277.
 100. Nieto JA, Camara T, González-Higueras E, Ruiz-Giménez N, Guijarro R, Marchena PJ, et al. Clinical outcome of patients with major bleeding after venous thromboembolism. Findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2008; 100:789-796.

-
101. van der Hulle T, Kooiman J, den Exter PL, Dekkers OM, Klok FA, Huisman MV. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2014; 12:320–328.
 102. Sharma M, Cornelius VR, Patel JP, Davies JG, Molokhia M. Efficacy and Harms of Direct Oral Anticoagulants in the Elderly for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation and Secondary Prevention of Venous Thromboembolism: Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation* 2015; 132:194-204.
 103. Southworth MR, Reichman ME, Unger EF. Dabigatran and postmarketing reports of bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368:1272-1274.
 104. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1139-1151.
 105. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus Warfarin in patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369:2093-2104.
 106. Patel MR, Mahaffey KW, Gag J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:883-891.
 107. Prandoni P, Trujillo-Santos J, Sanchez-Cantalejo E, Dalla Valle F, Piovella C, Pesavento R, et al. Major bleeding as a predictor of mortality in patients with venous thromboembolism: findings from the RIETE Registry. *J Thromb Haemost* 2010; 8:2575-2577.
 108. Ruíz-Giménez N, Suárez C, González R, Nieto JA, Todolí JA, Samperiz AL, et al. Predictive variables for major bleeding events in patients presenting with documented acute venous thromboembolism. Findings from the RIETE registry. *Thromb Haemost* 2008; 100:26–31.

-
109. van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, Briët E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy. An analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153:1557-1562.
 110. Shireman TI, Mahnken JD, Howard PA, Kresowik TF, Hou Q, Ellerbeck EF. Development of a contemporary bleeding risk model for elderly warfarin recipients. *Chest* 2006; 130:1390–1396.
 111. Palareti G, Cosmi B. Bleeding with anticoagulation therapy –Who is at risk, and how best to identify such patients. *Thromb Haemost* 2009; 102:268–278.
 112. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J* 2006; 151:713-719.
 113. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 1385:1093-1100.
 114. Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A New Risk Scheme to Predict Warfarin-Associated Hemorrhage: The AnTicoagulation and Risk Factors In Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JACC* 2011; 58:395-401.
 115. Olesen JB, Lip GY, Hansen PR, Lindhardsen J, Ahlehoff O, Andersson C, et al. Bleeding risk in ‘real world’ patients with atrial fibrillation: comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *J Thromb Haemost* 2011; 9:1460-1467.
 116. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in nonwarfarin anticoagulated atrial fibrillation patients. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:386–387.

-
117. Roldán V, Marín F, Fernández H, Manzano-Fernandez S, Gallego P, Valdés M, et al. Predictive value of the HAS-BLED and ATRIA bleeding scores for the risk of serious bleeding in a "real-world" population with atrial fibrillation receiving anticoagulant therapy. *Chest* 2013; 143:179–184.
 118. Lip GY, Banerjee A, Lagrenade I, Lane DA, Taillandier S, Fauchier L. Assessing the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation project. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5:941–948.
 119. Friberg L, Rosenqvist M, Lip GY. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *Eur Heart J* 2012; 33:1500–1510.
 120. Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patient with venous thromboembolism: a clinically oriented review. *Eur Resp J* 2015; 45:201-210.
 121. Landefeld CS, Cook EF, Flatley M, Weisberg M, Goldman L. Identification and preliminary validation of predictors of major bleeding in hospitalized patients starting anticoagulant therapy. *Am J Med* 1987; 82:703-713.
 122. Wells PS, Forgie MA, Simms M, Greene A, Touchie D, Lewis G, et al. The outpatient bleeding risk index: validation of a tool for predicting bleeding rates in patients treated for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2003; 163:917–920.
 123. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998; 105:91-99.

-
124. Kuijer PMM, Hutten BA, Prins MH, Büller HR. Prediction of the risk of bleeding during anticoagulant treatment for venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 1999; 159:457-460.
 125. Nieuwenhuis K, Albada J, Banga JD, Sixma JJ. Identification of risk factors for bleeding during treatment of acute venous thromboembolism with heparin or low molecular weight heparin. *Blood* 1991; 78:2337–2343.
 126. Spencer FA, Gore JM, Reed G, Lessard D, Pacifico L, Emery C, et al. Venous Thromboembolism and Bleeding in a Community Setting: The Worcester Venous Thromboembolism Study. *Thromb Haemost* 2009; 101:878-885.
 127. Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin: a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost* 2007; 98:980-987.
 128. Zweig MH, Campbell G. Receiver Operating Characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39:561-577.
 129. Steyerberg EW, Harrell FE, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD. Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:771-781.
 130. Nieto, JA, Solano, R, Ruiz-Ribo, MD, Prandoni P, Kearon C, Monreal M, et al. Fatal bleeding in patients receiving anticoagulant therapy for venous thromboembolism: findings from the RIETE registry. *J Thromb Haemost* 2010; 8:1216–1222.
 131. Navarro JL, Cesar JM, Fernández MA, Fontcuberta Ji, Reverter JC, Gol-Freixa J. Morbidity and mortality in patients treated with oral anticoagulants. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:1226–1232.

-
132. Guijarro R, Montes J, Sanroman C, Monreal M. Venous thromboembolism in Spain. Comparison between an administrative database and RIETE Registry. *Eur J Intern Med* 2008; 19:443-446.
 133. Levine M, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. *Chest* 2001; 119:108S-121S.
 134. Büller HR, Gallus AS, Pillion G. Enoxaparin followed by once-weekly idrabiotaparinux versus enoxaparin plus warfarin for patients with acute symptomatic pulmonary embolism: a randomised, double-blind, double-dummy, non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 14:123-129.
 135. Büller HR, Destors JM, Gallus AS, Pillion G, Prins MH, Raskob GE. Efficacy and safety of once weekly subcutaneous idrabiotaparinux in the treatment of patients with symptomatic deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2011; 9:92–99.
 136. Prins MH, Lensing AW, Bauersachs R, van Bellen B, Bounameaux H, Brighton TA, et al. Oral rivaroxaban versus standard therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies. *Thromb J* 2013; 11:21.
 137. van Es N, Coppens M, Schulman S, Middeldorp S, Büller HR. Direct oral anticoagulants compared with vitamin K antagonists for acute venous thromboembolism: evidence from phase 3 trials. *Blood* 2014; 124:1968–1975.
 138. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2014; 383:955-962.
 139. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34:2060–2065.

-
140. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376:112–123.
 141. Zia E, Hedblad B, Pessah-Rasmussen H, Berglund G, Janzon L, Engström G, et al. Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage: debated nomenclature is still relevant. *Stroke* 2007; 38:2681–2685.
 142. Rosand J, Hylek EM, O'Donnell HC, Greenberg SM. Warfarin-associated hemorrhage and cerebral amyloid angiopathy: a genetic and pathologic study. *Neurology* 2000; 55:947–51.
 143. Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview. *J Head Trauma Rehabil* 2006; 21:375-378.
 144. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, et al. Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. *Neurology* 2006; 66:1350-1355.
 145. da Costa L, Wallace MC, ter Brugge KG, O'Kelly C, Willinsky RA, Tymianski M. The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. *Stroke* 2009; 40: 100-105.
 146. van Asch CJJ, Luitse MJA, Rinkel GJE, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJM. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9:167–176.
 147. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996; 348:423-428.

-
148. Levi M, Hovingh GK, Cannegieter SC, Vermeulen M, Buller HR, Rosendaal FR. Bleeding in patients receiving vitamin K antagonists who would have been excluded from trials on which the indication for anticoagulation was based. *Blood* 2008; 111:4471–4476.
 149. Eikelboom JW, Mehta SR, Anand SS, Xie C, Fox KA, Yusuf S. Adverse impact of bleeding on prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114:774–782.
 150. van Savage JG, Fried FA, Messing E. Anticoagulant associated hematuria: a prospective study. *J Urol* 1995; 153:1594–1596.
 151. González C, Penado S, Llata L, Valero C, Riancho JA. The clinical spectrum of retroperitoneal hematoma in anticoagulated patients. *Medicine* 2003; 82:257-262.
 152. Tu JV. Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1225-1231.
 153. Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial haemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120:897-902.
 154. Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial haemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke* 1995; 26:1471–1477.
 155. Keeling D. Duration of anticoagulation: decision making based on absolute risk. *Blood Rev* 2006; 20:173–178.
 156. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Arch Intern Med* 1999; 159:677–685.
 157. Roldán V, Marín F, Manzano-Fernández S, Gallego P, Vílchez JA, Valdés M, et al. The HAS-BLED score has better prediction accuracy for major bleeding than CHADS2 or CHA2DS2-VASc scores in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:2199-2204.

-
158. Trujillo-Santos J, Nieto JA, Ruíz-Gamietea A, López-Jiménez L, García-Bragado F, Quintavalla R et al. Bleeding complications associated with anticoagulant therapy in patients with cancer. *Thromb Res* 2010; 125:S58-S61.
 159. Escolar G, Díaz-Ricart M, Cases A. Uremic platelet dysfunction: past and present. *Curr Hematol Rep* 2005; 4:359-367
 160. Limdi NA, Limdi MA, Cavallari L, Anderson AM, Crowley MR, Baird MF, et al. Warfarin dosing in patients with impaired kidney function. *Am J Kidney Dis* 2010; 56:823-831.
 161. Garcia DA, Baglin TP, Weitz JI, Samama MM. Parenteral Anticoagulants: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141:e24S-e43S.
 162. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt KU, Kasiske BL, Wheeler DC, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int* 2013; 3:5-14.
 163. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365:147-156.
 164. Galanaud JP, Quenet S, Rivron-Guillot K, Quere I, Sánchez Muñoz-Torrero JF, Tolosa C, et al. Comparison of the clinical history of symptomatic isolated distal deep-vein thrombosis versus proximal deep-vein thrombosis in 11086 patients (RIETE Registry). *J Thromb Haemost* 2009; 7:2028–2034.
 165. Righini M, Paris S, Le Gal G, Laroche JP, Perrier A, Bounameaux H. Clinical relevance of distal deep vein thrombosis. Review of literature data. *Thromb Haemost* 2006; 95:56-64.
 166. Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR2HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the

-
- AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:861–867.
167. Riva N, Bellesini M, Di Minno MN, Mumoli N, Pomero F, Franchini M, et al. Poor predictive value of contemporary bleeding risk scores during long-term treatment of venous thromboembolism. A multicentre retrospective cohort study. *Thromb Haemost* 2014; 112:511-521.
168. Poli D, Antonucci E, Testa S, Cosmi B, Palareti G, Ageno W. The predictive ability of bleeding risk stratification models in very old patients on vitamin K antagonist treatment for venous thromboembolism: results of the prospective collaborative EPICA study. *J Thromb Haemost* 2013; 11:1053–1058.
169. Donzé J, Rodondi N, Waeber G, Monney P, Cornuz J, Aujesky D, et al. Scores to predict major bleeding risk during oral anticoagulation therapy: a prospective validation study. *Am J Med* 2012; 125:1095–1102.
170. Klok FA, Kooiman J, Huisman MV, Konstantinides S, Lankeit M. Predicting anticoagulant-related bleeding in patients with venous thromboembolism: A clinically oriented review. *Eur Respir J*. 2015; 45, 201-210.
171. Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 2010; 104:49–60.
172. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365:981-982.
173. Alpert JS. Are data for clinical registries of any value? *Eur Heart J* 2000; 21:1399-1401.